

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1967 - N° 12

TITRE DE LA THÈSE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU MÉTHOXYFLURANE

à propos de 904 anesthésies
pratiquées à l'hôpital Édouard-Herriot
pendant 4 ans

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 25 Janvier 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

Madame VUCHOT née JETTE Bernadette

née le 4 Juin 1939

à MONTÉLIMAR (Drôme)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552628_0004

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1967 - N° 12

TITRE DE LA THÈSE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU MÉTHOXYFLURANE

à propos de 904 anesthésies
pratiquées à l'hôpital Édouard-Herriot
pendant 4 ans

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 25 Janvier 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Madame VUCHOT née JETTE Bernadette

née le 4 Juin 1939

à MONTÉLIMAR (Drôme)

1871

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ALCOOLISME

A propos de l'Alcoolisme
par M. le Docteur J. B. de Meijere
Médecin à l'Hôpital Général de Rotterdam

1871

1871

A la Faculté de Médecine de l'Université de Leiden
et présentée en public le 25 Janvier 1871
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine



Madame VICTOR van LITTE Gedrukt

en L. 4 Jan 1871

à ROTTERDAM (Noord)

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires:

M.J. LEPINE - Membre de l'Institut

M.H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen :

M. J.F. CIER

Assesseurs :

M. M. LEVRAT

M. J. DORCHE

Conseiller Administratif :

M. H. PRUVOST

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL- LEPINE- TRILLAT- GARIN- GATE- MARTIN-

GABRIEL- SANTY- DUCLOS- GUILLEMINET- HERMANN

ROCHET- POLLOSSON- ANSELME- WERTHEIMER- SARROUY

PROFESSEURS

MM. J. CIBERT	Clinique Urologique
P. PONTIUS	Physique Biologique
(détaché à Beyrouth)	
M. CHAMBON	Chimie Organique et Toxicologie
F. PAUPERT-RAVAULT	Clinique Médicale B
R. FROMENT	Clinique et Prophylaxie Cardio- vasculaires
P. CROIZAT	Clinique Médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique Chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie Galénique
H. PIGEAUD	Clinique Obstétricale
J. BOURRET	Médecine du Travail
M. LEVRAT	Clinique Médicale A
R. SOHIER	Bactériologie
G. NETIEN	Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique Chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie Analytique Pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie Chimique et Pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique

MM. P. MOUNIER-KUHN

L. PAUFIQUE

H. THIERS

J. BRUN

J. CREYSSEL

M. DARGENT

M. BERGER (1)

A. GUICHARD

P. GIRARD

M. GIRARD

M. LATARJET

R. PEYCELON

A. VACHON

P. GALY

J. PAPILLON

M. JEUNE

A. GONIN

P. MONNET

J. CHATONNET

P. GUINET

H. COLLET (1)

A. TRILLAT

C. FREIDEL

J. MARION

J. DORCHE

L. MANSUY (1)

L. REVOL (1)

J. LECUIRE (1)

H. LIARAS (1)

L. PERROT

J.F. CIER

J. PERRIN

P. GOINARD (1)

P. MICHAUD

M. PONT (1)

J. TRAEGER (1)

J. MATHIEU

Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie
et d'Audio-Phonologie

Clinique Ophtalmologique

Clinique de Dermatologie, Syphili-
graphie et Allergologie

Clinique de Pneumo-Phtisiologie

Clinique Chirurgicale Orthopédique
et Traumatologique

Clinique Carcinologique

Physique Nucléaire appliquée à
la Médecine

Anatomie Pathologique

Pathologie Générale et Expéri-
mentale

Clinique Médicale D

Anatomie

Clinique Chirurgicale B

Pathologie Médicale

Physiopathologie des voies respi-
ratoires

Radiologie

Clinique Médicale infantile et
Hygiène du Premier âge

Thérapeutique

Clinique Médicale Infantile B

Physiologie B

Clinique Endocrinologique

Chimie Générale et Pharmaceutique

Clinique de Chirurgie Ortho-
pédique

Clinique Stomatologique

Clinique de Chirurgie et d'
Orthopédie Infantiles

Matière Médicale et Législation

Pharmaceutique

Neuro-Chirurgie

Hématologie

Neuro-Chirurgie

Clinique Chirurgicale Propédeu-
tique

Chimie

Physiologie A

Thérapeutique Chirurgicale et
Chirurgie Opératoire

Clinique Thérapeutique Chirurgicale
et Chirurgie Expérimentale

Clinique de Chirurgie Cardiaque

Médecine Générale

Pathologie Métabolique et Rénale

Clinique Gynécologique

(1) Professeurs à titre personnel.

MM. G. FAUCON	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des Maladies Infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie Thérapeutique, Climatologie et Ecologie Sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie Biologique et Médicale
X.	Pathologie Chirurgicale
X.	Clinique Neuro-Psychiatrique et d' Hygiène Mentale
X.	Physiologie et Pathologie Obstétricales
X.	Hygiène et Action Sanitaire et Sociale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie Pathologique
MORET	Physique Biologique
ODDOUX	Botanique et Cryptogamie
DE SOLLIERS	Chimie Analytique
DESPIERRES	Médecine Générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du Travail
THIVOLET	Hygiène
MALLEIN	Chimie Analytique
PINET	Electroradiologie
COLOMB	Dermatologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSEL R.	Chimie Biologique
GUYOTAT	Neuro-Psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie Générale
JOUVET	Pathologie Expérimentale
PEYRIN	Physique Biologique
TOMMASI	Anatomie Pathologique
BUFFARD	Electroradiologie
LEJEUNE	Médecine Générale et Thérapeutique
DEMOURGUES Fr.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies Infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie Générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine Générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electroradiologie Diagnostique et Thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et Puériculture

MM. MICHOUPLIER	Chirurgie Générale
LAMBERT	Médecine Générale
FRIES	Médecine Générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine Générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, Sérologie, Hématologie
KALB	Pneumo-Phtisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie Générale
VIALA	Médecine Générale
VINCENT	Bactériologie, Parasitologie, Virologie
GIROD	Histologie et Embryologie
GRAS	Chimie Biologique
COLIN	Médecine Légale
BERTRAND	Chimie Biologique
MARET	Chirurgie Générale
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
CHOLLAT	Electro-Radiologie
FLEURETTE	Bactériologie
FLANDROIS	Physiologie
MOREL	Hématologie
TERMET	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
FREDERICH	Pharmacologie
DAUDET	Chirurgie Infantile
BRUNE	Médecine Générale et Thérapeutique
LOMBARD-PLATET	Chirurgie Générale
BOUVIER	Rhumatologie
FREICON	Pédiatrie
LAPRAS	Neuro-Chirurgie
PELLET	Physiologie
DUQUESNEL	Electro-Radiologie
DEJOURS	Orthopédie et Traumatologie
MOULIN	Dermato-Vénérologie
PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-Phtisiologie
PALIARD	Médecine Générale et Thérapeutique
MORGON	Oto-Rhino-Laryngologie
PAUPERT-RAVAULT M.	Ophtalmologie
MOTIN	Anesthésiologie
PASQUIER	Médecine Générale et Thérapeutique
VAUZELLE	Anatomie Pathologique
CZYBA	Histologie et Embryologie
CABANAC	Physiologie
TOURAINÉ	Pneumo-Phtisiologie
BEL	Médecine Générale et Thérapeutique
CHARVET	Gynécologie et Obstétrique
MAYER	Cancérologie
SISTERON	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
BRAILLON	Anatomie et Chirurgie Générale
VILLIERS	Chirurgie Générale
LOUISOT	Chimie Biologique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
RIFFAT	Hygiène
ROLLET	Pharmacie Galénique
BIZOLLON	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM. BONAMOUR	Ophtalmologie
FRANCILLON	Chirurgie Générale
NOTTER	Gynécologie obstétricale
DEMOURGUES G.	Chirurgie Générale
DUMONT M.	Obstétrique
SCHOTT	Neuro-Psychiatrie
DEVIC	Médecine Générale
SAUBIER	Chirurgie Générale
DURAND	Urologie
HUGONNIER	Ophtalmologie
ALLEGRE	Neuro-Chirurgie
GARDE	Médecine Générale
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-Rhino-Laryngologie
PERRIN André	Médecine Générale
NORMAND	Médecine Générale
MOUNIER-KUHN Alain	Chirurgie Générale
MORNEX	Médecine Générale
CHASSARD	Electro-Radiologie
GARMIER	Obstétrique
DUMAS	Stomatologie
SCHNEPP	Orthopédie
NOEL	Médecine Générale

Examineurs de la Thèse :

- Président : M. le Professeur MOUNIER KUHN
- Assesseeurs : MM. L. ROCHE
J. MARION
R. DELEUZE

A mon mari,,

A ma famille,

A ma belle-famille,

A mes amis.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOUNIER-KUHN

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,

Qu'il trouve ici l'expression de notre admiration
et de notre profond respect.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur L. ROCHE

Nous le remercions de bien vouloir juger ce travail; un semestre d'externat passé dans son service nous fut riche d'enseignements.

Qu'il veuille bien trouver ici avec l'assurance de notre respect le témoignage de notre sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur J. MARION

Au cours d'une collaboration, jeune encore, nous avons pu apprécier l'intérêt constant qu'il porte aux techniques anesthésiques et à la recherche d'une harmonie complète entre l'anesthésie et l'acte opératoire.

Nous le remercions d'avoir bien voulu s'intéresser à ce travail et le prions d'accepter le témoignage de notre respectueuse considération.

Monsieur le Professeur DELEUZE

Nous le remercions de nous avoir confié ce sujet de thèse et d'avoir dirigé notre étude.

Nous tenons à lui dire combien nous avons été sensible à la constante bienveillance qu'il nous a manifestée.

A tous ceux qui nous ont aidé à l'élaboration de
ce travail.

Nous remercions tout particulièrement

Madame Alain MOUNIER-KUHN ;

elle nous a communiqué ses nombreuses observations et permis
de bénéficier de son expérience.

A NOS MAITRES DE L'EXTERNAT

Monsieur le Professeur THIVOLET
Monsieur le Professeur J. TRAEGER
Monsieur le Professeur P. MICHAUD
Monsieur le Professeur Agrégé G. MARET
Monsieur le Professeur Agrégé H. TERMET
Monsieur le Professeur MOUNIER-KUHN
Monsieur le Professeur Agrégé J. GAILLARD
Monsieur le Professeur P. MONNET
Monsieur le Professeur L. ROCHE
Monsieur le Professeur Agrégé J. MOTIN
Monsieur le Professeur P. GALY
Monsieur le Professeur R. DELEUZE
Monsieur le Professeur G. GUILLEMIN
Monsieur le Professeur Agrégé G. BRAILLON

CONTRIBUTION A L ' ETUDE DU METHOXYFLURANE

A PROPOS DE 904 ANESTHESIES

PRATIQUEES A L ' HOPITAL EDOUARD HERRIOT PENDANT 4 ANS

INTRODUCTION

Le Méthoxyflurane ou Penthrane est le dernier né des anesthésiques volatils puisqu'il fut introduit en clinique il y a huit ans à peine.

Il fait partie des anesthésiques halogénés dont le premier utilisé en clinique, fut, il y a 119 ans le Chloroforme, introduit par FLOURENS. Le premier décès dont il est responsable a lieu moins d'un an plus tard, en Janvier 1848. Néanmoins, malgré plusieurs décès imputables au Chloroforme, les réunions de 1864 puis de 1878 lui sont favorables, la deuxième étudiant et codifiant ses conditions d'utilisation. Ce n'est qu'en 1880 qu'est mise en évidence son action dépressive sur le myocarde et c'est en 1911 que GOODMAN LEVY décrit le mécanisme de la syncope adrénalino-chloroformique.

Le Chloroforme fut alors plus ou moins abandonné et cantonné comme les autres halogènes de l'époque, chlorure d'éthyle et trichloréthylène dans d'étroites limites d'utilisation.

Cependant les recherches sur les corps halogénés continuent tandis que l'anesthésie intraveineuse prenait de plus en plus d'ampleur et semblait devoir représenter tout l'avenir de l'anesthésie.

L'étude des composés fluorés dont les premiers travaux reviennent à BOUTH et BIXY en 1932 a montré qu'ils avaient des propriétés spéciales par rapport aux autres halogènes chlorés ou bromés, le Fluor étant le plus léger et le plus électro-négatif des halogènes donne notamment des composés très stables et utilisables avec la chaux sodée.

En 1946, ROBBINS étudie toute une série d'hydrocarbures fluorés, mais aucun ne fut utilisé en clinique.

En 1951, SHUKYS prépare le Fluoromar ou Tri-Fluoro-Ethylvinyle que KRANTZ introduit en clinique en 1953.

En 1956, RAVENTOS met au point l'Halothane ou Chloro-triFluoroBromoéthane commercialisé sous le nom de Fluothane.

Nous devons à JOHNSTONE, BRICE, SMITH et O'BRIEN les premiers travaux qui lui sont consacrés.

Puis la fluoration des éthers halogénés a donné plusieurs composés non utilisables en clinique du fait de leur toxicité.

En 1958 débute l'expérimentation du Méthoxyflurane ou ether dichloro-difluoro-ethyl-méthylque avec ARTUSIO et VAN POZNAK qui l'introduisent en clinique.

Nous l'utilisons depuis 1961 à la Clinique de Chirurgie Orthopédique et au Centre des Brulés de l'Hopital Edouard Herriot, depuis 1964 à la Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et depuis 3 mois à la Clinique de Chirurgie Orthopédique et Infantile.

Nous allons vous soumettre notre étude portant sur 904 anesthésies au Méthoxyflurane.. De cette étude sont exclues les 120 premières anesthésies pratiquées en 1961 et 1962 et qui avaient fait l'objet d'une étude des Professeurs Agrégés DELEUZE, HUGUENARD et JACQUENOUD parue dans les anaes de l'anesthésiologie française en Mars 1963.

Dans un premier chapitre, nous étudierons les propriétés physico-chimiques du Méthoxyflurane et ses effets pharmacodynamiques. Dans un deuxième chapitre nous décrirons les conditions d'utilisation du Méthoxyflurane : techniques, age de nos malades, état général, type d'intervention pratiquée et durée, prémédications.

Puis nous étudierons :

- l'anesthésie au Méthoxyflurane pur,
- l'anesthésie au Méthoxyflurane après induction par " un starter ",
- les adjuvants que nous avons utilisés.

Enfin, dans un dernier chapitre, nous reparlerons des effets biologiques du Méthoxyflurane, en fonction de ce que nous avons observé et nous essayerons d'en retirer des conclusions.

C H A P I T R E I

— LE METHOXYFLURANE OU PENTRANE —

I- GENERALITES SUR LES COMPOSES HALOGENES

Un anesthésique halogéné est un corps dérivé d'une série d'hydrocarbures dont un ou plusieurs hydrogènes sont remplacés par des halogènes, c'est à dire le Chlore, le Brome, et le Fluor .

La présence d'un atome au moins d'hydrogène est indispensable à l'activité anesthésique. Les corps entièrement halogénés ne possèdent aucun pouvoir anesthésique et sont de surcroît convulsivants.

L'halogénéation entraîne donc l'apparition de propriétés anesthésiques et influence considérablement les propriétés physico-chimiques du produit.

- le poids moléculaire augmente de même que la densité
- le point d'ébullition augmente également et de ce fait la volatilité du composé est diminuée
- l'inflammabilité et l'explosivité sont aussi réduites
- la substitution d'un halogène à l'hydrogène d'un hydrocarbure diminue la stabilité du produit le rendant plus sensible à l'hydrolyse, l'oxydation et la réduction. Ces corps sont le plus souvent instables avec la chaux sodée.
- la solubilité dans l'eau diminue, mais par contre la solubilité dans les graisses est considérablement augmentée.
- l'halogénéation renforce la puissance narcotique et de ce fait la concentration nécessaire pour obtenir l'effet pharmacodynamique voulu, est réduite.
- la toxicité parenchymateuse s'élève également de même que l'action sur l'irritabilité cardiaque et l'action toxique sur le myocarde.

Cette action toxique est très nette avec les composés chlorés ou bromés, par exemple le chloroforme, et beaucoup moins importante avec les composés fluorés.

Ces composés fluorés possèdent par rapport aux halogénés chlorés et bromés des propriétés spéciales dont nous allons rendre compte en étudiant les propriétés physico-chimiques du Méthoxyflurane.

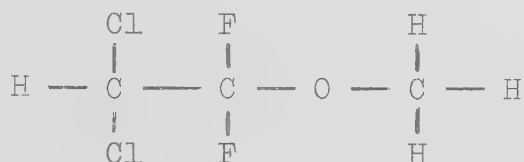
II- PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DU METHOXYFLURANE

Le Méthoxyflurane ou Penthrane (commercialisé par les Laboratoires ABBOTT) est l'ether méthylique du 2-2-dichloro-difluoroéthyle.

C'est un éther assymétrique, saturé.

- l'union entre le carbone et le fluor est assez solide et rend l'atome de fluor peu réactif, la réactivité du deuxième halogène le chlore, est aussi diminuée. Ces faits permettent d'obtenir un composé dont la toxicité est moindre.

- sa formule chimique peut être représentée de la façon suivante :



SYNTHESE

Sa synthèse peut se faire selon deux procédés. Le premier fut celui employé par GOWLAND en 1940, utilisant dans un premier temps la déshydrohalogénéation du trichloro- difluoro-éthane, puis dans un deuxième temps l'addition de Méthanol.

La réaction peut s'écrire :



A ce procédé l'on préfère celui mis au point par MILLER-FAGER et GRISWOLD, fondé sur le principe général de synthèse des éthers fluorés à partir du 1-1-dichloro-2-2-difluoroéthylène.



Le rendement de cette méthode est excellent, égal à 99 % et permet d'obtenir un produit extrêmement pur.

CONSTANTES PHYSICO-CHIMIQUES

../..

- le Méthoxyflurane est un liquide volatil, limpide, incolore.
- son odeur est intense, fortement fruitée, très caractéristique.
- sa pureté est contrôlée par la méthode de chromatographie en phase gazeuse et elle est de 99,9 %.
- Il est doté d'une grande stabilité, notamment avec les alcalins, ce qui permet son utilisation en circuit fermé avec la chaux sodée.

A température ordinaire, il demeure stable même lorsqu'il est exposé à la lumière, à l'air et à l'humidité. Cette stabilité naturelle est renforcée par l'adjonction de 0,1 % de Benzylamine ou Butyl-hydroxytoluène afin de prévenir une éventuelle formation d'acides. On pensait en effet que les éthers fluorés de ce type étaient instables et formaient des acides, en particulier l'acide fluorhydrique qui attaquait les flacons de verre. Puis on s'est rendu compte, en étudiant ce composé dans un but d'utilisation clinique, lorsqu'il s'est avéré qu'il possédait des propriétés anesthésiques, que la formation d'acides provenait en réalité de petites quantités d'impuretés facilement oxydables. L'analyse spectrographique du Méthoxyflurane rend compte de la présence de ces impuretés et permet de ne livrer à l'utilisation clinique qu'un produit extrêmement pur. En effet la durée d'utilisation du produit doit pouvoir être de trois ans sans que la concentration d'acide dépasse 5‰.

A la température ambiante, à l'abri de la lumière, le Méthoxyflurane ne modifie pas sa couleur et n'altère pas la surface du Cuivre, du Laiton ou de l'Aluminium.

Par contre à la lumière et à température croissante, le Cuivre, le Laiton et le Bronze provoquent un changement de couleur du liquide et très lentement il se forme un précipité. De même avec l'aluminium il y a formation d'un précipité, mais le Méthoxyflurane n'est pas lui-même modifié. Ces modifications sont dues à l'antioxydant, le Butyl-hydroxy-toluène dont l'oxydation produit une coloration allant du jaune au brun.

Sous forme de vapeurs, ce liquide n'attaque pas les métaux; mais tant sous forme liquide que de vapeurs, il attaque le caoutchouc et le traverse. Il est sans action sur le Nylon qui représente une barrière efficace. Il dissout les matières plastiques à base de chlorure de polyvinyle.

TABEAU DES CONSTANTES PHYSICO-CHIMIQUES -

POIDS MOLECULAIRE	164
POIDS SPECIFIQUE	1,42
DENSITE à 25°	1,4114
DENSITE DE VAPEUR ABSOLUE à 37°	7,36 g/litre
PURETE	99,9 %
POINT D'EBULITION	104°C
POIND DE CONGELATION	- 35°C
SOLUBILITE DANS L'EAU	2,2 g/litre
SOLUBILITE DANS L'HUILE	En toutes proportions
COEFFICIENT DE PARTAGE HUILE-EAU	
- SOLUTION à 1 %	400
- SOLUTION à 10 %	390
COEFFICIENT DE PARTAGE HUILE-GAZ à 37°	825
COEFFICIENT DE PARTAGE EAU-GAZ	4,5
COEFFICIENT DE PARTAGE SANG-GAZ	13
VISCOSITE ABSOLUE - à 20°	1,056 centipoise
- à 50°	0,690 centipoise
TENSION SUPERFICIELLE - à 20°	25,98 dynes/cm
- à 50°	22,45 dynes/cm
PRESSION DE VAPEUR - à 100°	665 mm de Hg
- à 24°	30 mm de Hg
- à 20°	25 mm de Hg
CHALEUR LATENTE DE VAPORISATION	49 cal/gramme
1 Millilitre de liquide donne	149 ml de vapeur
LIMITE INFERIEURE D'INFLAMMABILITE	4 % à 75°C

INFLAMMABILITE

Le Méthoxyflurane n'est inflammable ni dans l'air ni dans l'oxygène à la température ambiante, à 20°C les concentrations explosives sont nulles. A 60°C la concentration explosive serait de 4 %. Il est donc strictement ininflammable et inexplosif dans les conditions cliniques d'utilisation.

Son poids moléculaire est élevé. Il est de 164.

Sa densité est de 1,4114 à 25°C et son point de congélation à - 35°C.

Son coefficient de partage est très élevé, ce qui laisse supposer qu'il s'agit d'un anesthésique puissant.

Ce pouvoir anesthésique élevé est lié aussi à la structure halogénée de la molécule et au point d'ébullition élevé.

Les tensions de vapeur anesthésique requises chez l'homme et rapportées par WALTZ rendent compte de cette puissance. 9 mmg pour 100 ml de sang mènent au seuil anesthésique et 15 mmg pour 100 ml de sang entraînent une anesthésie au stade chirurgical. Alors qu'il faut pour obtenir ce même résultat avec l'éther atteindre 150 mmg pour 100 ml de sang.

VAPORISATION

Le point d'ébullition du Méthoxyflurane est plus élevé que celui de l'eau puisqu'il est égal à 104°C à la pression atmosphérique, c'est donc physiquement un liquide peu volatil. Mais ce désavantage est compensé par sa faible pression de vapeur qui à 20° n'est que de 25 mm de Mercure et par une chaleur latente de vaporisation très basse de 49 cal/gramme, ce qui signifie qu'il faut 49 calories pour changer 1 gramme de Méthoxyflurane liquide en vapeur sans modification de température.

Pour obtenir ce même résultat avec l'éther il faut 87 calories et il en faut 580 pour l'eau. La vaporisation du produit n'entraîne donc pas de refroidissement important, il

ne sera pas nécessaire de le compenser thermiquement. La vaporisation du Méthoxyflurane est malgré tout difficile et va nécessiter pour l'obtention des concentrations anesthésiques suffisantes une grande surface de vaporisation et un débit gazeux suffisant. Donc peuvent être utilisés les étheriseurs fonctionnant par barbotage ou les étheriseurs de surface de bonne qualité.

Voici les concentrations de Méthoxyflurane que l'on peut obtenir avec différents vaporisateurs (Travail de J.ROUX) Les résultats furent obtenus à 20°C.

La composition du gaz porteur n'influence pas la concentration anesthésique opératoire.

Vaporisateurs à éther à mèche des appareils DRAEGER avec un débit de deux litres:

- 0,15 % à la graduation 1
- 1,1 % pour l'ouverture maximum,

avec un débit de 6 litres on obtient une concentration de 0,8 % au maximum et de 0,5 % avec un débit de 10 litres.

Vaporisateurs à éther avec plongeur des appareils BOYLE, avec un débit de 2 litres on obtient une concentration de Méthoxyflurane de 0,9 % le plongeur étant complètement relevé, et une concentration de 2,8 % le plongeur étant complètement enfoncé; les chiffres étant de 0,6 % et de 2,5 % pour un débit de 8 litres.

Vaporisateurs à éther de l'appareil MARRET, avec un débit de 2 litres la concentration de Méthoxyflurane obtenue est de 0,05 % à la graduation 1 et de 1,2 % à la graduation 4. Pour un débit de 10 litres les concentrations sont de 0,1 et 1,3 %.

Vaporisateurs à éther à barbotage de l'appareil ROBERT et CARRIERE (véga, lion et dragon.) Avec un débit de deux litres les concentrations de Méthoxyflurane sont de 1,8 % en demi barbotage et de 3 % en barbotage maximum. Pour un débit de 10 litres elles sont de 1,10 % et de 2,6 %.

Avec le vaporisateur à éther de l'appareil DRAEGER et celui du MARRET, il est impossible d'obtenir des concentrations de Méthoxyflurane suffisantes pour atteindre le stade d'anesthésie chirurgicale.

Nous constatons aussi qu'il est presque impossible d'obtenir des concentrations supérieures à 4 % avec quelque appareil que ce soit, ce qui nous assure une grande sécurité dans l'utilisation de cet anesthésique en pratique courante.

Les difficultés de vaporisation du Méthoxyflurane constituent en quelque sorte ce facteur de sécurité. Il est impossible d'atteindre des concentrations très toxiques, la marge de sécurité est donc infiniment plus grande qu'elle ne pourrait le paraître de prime abord.

Il sera difficile de surdoser un malade en cours d'anesthésie, et si ce surdosage se produit, du fait par exemple d'un recyclage des vapeurs inhalées, il sera toujours très progressif.

DIFFUSION

Nous avons vu que le Méthoxyflurane est un anesthésique puissant, cependant cette puissance n'est pas exploitable rapidement du fait de la faible vitesse de diffusion. La vitesse de diffusion est en effet freinée :

- d'abord du fait du poids moléculaire élevé du Méthoxyflurane et de la faible pression alvéolaire des vapeurs (25 mm de Hg).

- du fait également du coefficient de partage sang-gaz élevé puisqu'il est égal à 13.

Il s'en suit qu'il faut un temps très long pour que s'égalisent les concentrations entre le sang et l'air inspiré (ce chiffre est de 15 pour l'éther, de 3,6 pour l'Halothane).

- Enfin à cause de la forte liposolubilité du produit.

Le coefficient de partage huile-eau est égal à 400, celui de l'éther n'est que de 3,8 ; cette affinité pour les

lipides permet d'expliquer les différences considérables que l'on trouve entre les concentrations artérielles et veineuses durant l'anesthésie et surtout au cours de l'induction. En effet une grande partie du Méthoxyflurane va se fixer sur les graisses, ce qui explique pour une part la longueur de cette induction.

En traversant les tissus, le sang artériel abandonne progressivement une quantité importante des gaz dont il s'était chargé au passage pulmonaire. En conséquence la tension veineuse restera basse.

Au niveau pulmonaire, du fait de la difficulté de vaporisation la tension alvéolaire de Méthoxyflurane sera lente à se reconstituer et le sang ne se saturera que lentement.

Chez des chiens recevant du Méthoxyflurane pendant 7 heures, les concentrations de l'anesthésique dans le sang veineux et dans les graisses furent notées.

Avec une concentration de vapeur de Méthoxyflurane égale à 2 % dans l'air inhalé, le taux sanguin s'élève en deux heures à 35 mg pour cent.

Même lorsque les concentrations de Méthoxyflurane dans l'air inhalé sont diminuées, les concentrations du produit dans les graisses continuent d'augmenter.

Pendant les 4 heures qui suivent l'arrêt d'inhalation de Méthoxyflurane, correspondant à la phase d'émergence, les graisses continuent à fixer du Méthoxyflurane alors que la concentration sanguine est passée de 35 mg pour cent à 6 mg comme l'a montré CHENOWETH.

Lorsque la concentration veineuse du Méthoxyflurane s'abaisse à 15 mg pour cent le chien se réveille.

En cours d'anesthésie on a aussi cherché à doser le taux de Méthoxyflurane fixé dans les différents tissus, les concentrations les plus élevées furent trouvées dans la cortico et la médullo-surrénale.

ELIMINATION

On ne trouve pratiquement pas de Méthoxyflurane dans le tissu rénal ni dans les urines, il n'en existe que des traces dans la bile. L'élimination du Méthoxyflurane n'est donc ni rénale ni hépatique.

Cette élimination est uniquement pulmonaire. L'haleine du malade pendant les heures qui suivent l'anesthésie en est une preuve.

L'élimination totale du produit sera longue et le réveil tardif.

III- EFFETS PHARMACODYNAMIQUES

Le Méthoxyflurane est donc un anesthésique puissant. Mais sa vaporisation est difficile, sa diffusion lente. Parallèlement la désaturation sera lente et le réveil tardif.

Il s'apparente aux anesthésiques généraux que sont l'éther et l'Halothane; comme eux, il est doué d'un pouvoir narcotique puissant.

Contrairement à l'Halothane, il possède un pouvoir analgésique remarquable qui se manifeste à basse concentration anesthésique et qui déborde la période narcotique.

Il procure une stabilisation neuro-végétative nette au stade chirurgical de l'anesthésie.

EFFETS MYORESOLUTIFS

Son effet myorésolutif est au moins égal sinon supérieur à celui que procure l'éther. NGAI ainsi que plusieurs auteurs estiment que cette action est due à un effet médullaire du Méthoxyflurane.

Son association avec un myorésolutif est possible.

EFFET RESPIRATOIRE

Tous les auteurs s'accordent pour dire que le Méthoxyflurane n'est pas irritant pour les voies aériennes, qu'au moment de l'induction, il peut, si les concentrations sont trop élevées entraîner une toux. Il n'augmente pas les sécrétions bronchiques. Tous lui reconnaissent un effet dépresseur respiratoire dans les plans profonds de l'anesthésie, avec diminution de la ventilation minute et bradypnée.

L'assistance respiratoire sera facile du fait de l'augmentation de la compliance thoraco-pulmonaire.

Cette dépression sera plus ou moins précoce et marquée selon le type d'induction.

Elle sera en effet plus marquée après une induction barbiturique.

THURIES et MOCQ utilisent le Méthoxyflurane après induction stéroïde (à l'hydroxydione). Dans ces conditions le Méthoxyflurane ne semble pas doté d'un effet dépresseur respiratoire. Pour la plupart des auteurs la réduction de la ventilation est un signe de surdosage.

EFFETS CARDIO-VASCULAIRES

Ici aussi les auteurs sont unanimes à lui reconnaître un effet dépresseur. Tous notent une action hypotensive, peu marquée en anesthésie moyenne.

L'action sur la fréquence cardiaque fut étudiée par enregistrement électrocardiographique en cours d'anesthésie et la période postopératoire. Les auteurs signalent un pourcentage relativement important de bradycardie. Les troubles du rythme sont peu nombreux.

On ne signale aucun cas de fibrillation.

Les troubles du rythme le plus souvent observés sont des extrasystoles.

DU CAILLAR a signalé dans un cas l'apparition d'un rythme nodal " qui semble témoigner de l'action dépressive du

Penthrane sur l'activité sinusale avec déplacement du Pace-Maker !

Plusieurs auteurs signalent une blancheur crayeuse de la peau en rapport avec une vasoconstriction périphérique au cours d'anesthésies de longue durée. Le Méthoxyflurane n'augmente pas les effets secondaires de l'adrénaline sur le coeur humain, JACQUES et HUDON sur 150 cas d'association avec l'adrénaline n'urent aucun accident.

NORTH n'a pu expérimentalement chez le chien anesthésié au Méthoxyflurane entraîner l'apparition de fibrillation par injection d'adrénaline. Cependant BAMFORTH aurait provoqué chez le chien une fibrillation.

Donc hypotension et bradycardie sont des signes de surdosage, la surveillance de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque permet de bien conduire l'anesthésie.

EFFETS SUR SAIGNEMENT ET COAGULATION

Dans l'ensemble le saignement peropératoire est diminué.

Certains auteurs rapportent quelques cas d'exagération du saignement.

THURIES reconnaît au Méthoxyflurane une certaine incidence sur la coagulation, celui-ci dévie la coagulation dans le sens hypocoagulabilité postopératoire.

EFFETS SUR LE TUBE DIGESTIF

Les vomissements sont diminués.

Les sécrétions ne sont pas augmentées et l'anesthésie au Méthoxyflurane n'a pas entraîné de troubles gastro-intestinaux fonctionnels. Il est dépourvu d'action spasmogène sur le sphincter d'ODDI (CAILLARD).

EFFETS HEPATIQUES ET RENaux

Du point de vue clinique la plupart des auteurs ne

reconnaissent aucune toxicité hépatique au Méthoxyflurane et une action comparable à celle de l'éther, comme WASMUTH, HUNT et HELO.

Certains comme NORTH et MAZZONI recommandent de limiter son emploi chez le sujet hépatique.

Expérimentalement, les auteurs rapportent des cas de lésions hépatiques réversibles mais pas d'infiltration graisseuse ou de nécrose.

Il ne fut pas observé d'altération rénale.

EFFETS SUR LA GLYCEMIE

Certains auteurs signalent une légère élévation rapidement réversible de la glycémie.

TOXICITE

Chronique : Pour NORTH la toxicité potentielle du Méthoxyflurane est voisine de celle de l'Halothane.

Aigüe : Lapins, rats, souris, cobayes furent exposés à des vapeurs de Méthoxyflurane.

Pour des concentrations de 1 % les rats sont morts en moins de 2 heures, les lapins furent plus résistants.

Pour des concentrations de 0,5 % la plupart des souris mouraient au bout de 5 heures, les cobayes survivaient mais mouraient dans les jours suivants.

Voici rapidement traités les effets pharmacodynamiques du Méthoxyflurane d'après les renseignements que nous avons recueilli dans la littérature.

Nous y reviendrons plus en détail, en les reprenant à la lumière des indications que nous avons nous-même recueillies.

C H A P I T R E I I

- NOS OBSERVATIONS -

1° PARTIE : ETUDE STATISTIQUE

2° PARTIE : ANALYSE DES OBSERVATIONS

I- ETUDE STATISTIQUE

Notre étude porte donc sur 904 anesthésies pour lesquelles le Penthrane fut soit l'anesthésique unique, soit l'anesthésique principal, soit l'adjuvant d'une anesthésie intraveineuse.

AGE DES MALADES

Le tableau I répartit nos malades selon leur âge. Les âges extrêmes étant de 17 jours et de 87 ans.

Nous avons un nombre assez important d'enfants dont l'âge allait de 0 à 10 ans soit 36,21 %. Il s'agissait de petits brûlés, d'enfants devant subir une endoscopie, ou un curage ganglionnaire pour tuberculose pour la plupart.

ETAT GENERAL DES MALADES

60 % des malades présentaient un état général bon ou excellent. 24,66 % de malades étaient en état général moyen. 15,77 % en état général médiocre ou mauvais.

Nous avons un pourcentage assez élevé de malades en état général moyen ou médiocre, un assez grand nombre d'entre eux étaient des brûlés ou des sujets porteurs de lésions oesophagiennes et trachéales néoplasiques, souvent éthyliques chroniques, dénutrits.

Parmi ces sujets en mauvais état général nous relevons :

- 20 brûlés graves
- 26 sujets plus ou moins dénutris, ayant subi le plus souvent radiothérapie et traitement antimitotique, fréquemment éthyliques chroniques et tabagiques.
- 8 malades au stade terminal d'un néoplasme :
 - 2 fois pour rupture de carotide
 - 4 pour fermeture de pharyngostome
 - 2 pour fistule.
- 8 hypertendus supérieurs à 20 avec hypertension mal supportée
- 4 obèses

mal supportée.

- 4 obèses
- 2 diabétiques
- 1 sujet jeune avec HTA maligne
- 1 sujet présentant des séquelles hémiplegiques d'un accident vasculaire cérébral.

2 2 néphritiques chroniques dont 1 polytraumatisé

- 6 diabétiques dont deux sont porteurs d'une artérite ayant nécessité une amputation bilatérale pour l'un, et dont l'amputation sera décidée pour l'autre dans les jours qui suivront son hospitalisation.

- un ancien polytraumatisé grave avec séquelles de méningite post-traumatique.

- 4 polytraumatisés graves dont un éthylique et un obèse.

- 1 enfant hypotrophique porteur d'un rétrécissement aortique.

- 1 enfant de deux ans ancien prématuré présentant plusieurs malformations congénitales.

- 4 sujets tuberculeux pulmonaires adultes dont 2 cachectiques.

- 5 enfants tuberculeux suspects de fistule bronchique ou d'atélectasie.

- 6 enfants porteurs de dilatations bronchiques avancées avec encombrement majeur et réduction de la ventilation.

- 3 asthmatiques dont une femme obèse et enceinte de 7 mois et demi.

- 12 sujets broncho-emphysémateux avec dyspnée asthmatiforme et signes d'hypertrophie ventriculaire gauches à l'ECG.

2 2 enfants porteurs de mastoïdite avec hyperthermie élevée et signes de déshydratation.

- 1 ancien brûlé grave avec suppuration osseuse de longue durée.

- 2 sujets de plus de 70 ans avec suppuration chronique.

TABLEAU I - AGE DES MALADES -

AGES	NOMBRE	POURCENTAGE
0 à 2ans	97	10,77 %
2 à 10 ans	229	25,44 %
10 à 20 ans	150	16,66 %
20 à 30 "	75	8,33 %
30 à 40 "	81	9,00 %
40 à 50 "	68	7,55 %
50 à 60 "	102	11,33 %
60 à 70 "	65	7,32 %
70 à 80 "	28	3,11 %
Plus de 80 ans	9	1,00 %

TABLEAU II - ETAT GENERAL DES MALADES -

ETAT GENERAL	NOMBRE	POURCENTAGE
BON	540	60 %
ASSEZ ASSEZ BON	222	24,66 %
MEDIOCRE	142	15,77 %

- 5 sujets de plus de 80 ans en état cardio-vasculaire précaire dont un avec coeur pulmonaire chronique et HTA, un avec signes de surcharge droite et deux avec troubles du rythme.
- un malade de 68 ans éthylique, obèse, hypertendu, avec diminution de sa ventilation pulmonaire par symphyse pleurale.
- 3 ostéosarcomes chez l'enfant dont un avec métastase.
- 5 sujets porteurs de cirrhose éthylique avec perturbation des tests hépatiques.
- 4 sujets éthyliques obèses et hypertendus dont un ayant subi un traumatisme crânien.
- un malade âgé traité par corticoïdes au long cours pour une polyarthrite chronique évolutive.
- 5 sujets porteurs d'un néoplasme nécessitant une résection du maxillaire.
- 6 sujets dénutrits, anémiques et hypotendus.

Cette longue énumération a pour but de montrer que le Méthoxyflurane fut utilisé aussi bien chez l'insuffisant cardiaque, rénal, pulmonaire ou hépatique, que chez des sujets non tarés.

INTERVENTIONS

Les interventions pratiquées chez les malades sont consignées dans le tableau III. Il s'agit surtout de chirurgie Oto-rhino-laryngologique.

Chirurgie Oto-rhino-laryngologique	64,4 %
Chirurgie orthopédique	23,5 %
Chirurgie des brûlés (essentiellement greffes, plasties ...).....	11,4 %
Chirurgie abdominale	0,4 %
Divers	2,5 %

TABLEAU III - INTERVENTIONS -

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE u

Evidements ganglionnaires avec laryngectomie en monobloc	37
Curages cervicaux pour néoplasmes et tuberculose	121
Laryngectomie	24
Interventions portant sur l'oreille	170
Interventions sur le nez et les sinus	72
Pharyngoplasties	24
Parotidectomies	13
Résections du maxillaire	5
Endoscopies	112
Ligatures de carotides	2

CHIRURGIE ABDOMINALE

Appendicites	2
Ectopies	2
Hernies	1

DIVERS

Angiomes cutanés	9
Becs de lièvre. Palais	11
Chirurgie chez les brûlés	
- Pansements	3
- Greffes	70
- Plasties	20
- Brides. Cicatrices	10
Exploration des parathyroïdes	1
Phimosis	2

ORTHOPEDIE. TRAUMATOLOGIE

Tendons	13
Transpositions	5

Ablations de matériel	16
Fractures ouvertes	6
Ostéo-synthèses	77
Arthrodèses	16
Arthrotomie	7
Ménisques	8
Greffes osseuses	6
Amputations. Moignons	5
Luxations congénitales de Hanches	
- réductions sanglantes	6
- Colona	4
Arthroplasties	15
Biopsies osseuses	6
Dupuytren's	2
Volkman	1
Curetages osseux	8

DUREE DES INTERVENTIONS

La durée des interventions figure dans le tableau IV.

Le plus grand nombre des interventions étant de durée moyenne entre une heure et deux heures. Pour celles dont la durée est inférieure à une demi-heure il s'agit surtout des endoscopies bronchiques et oesophagiennes.

TABLEAU IV - DUREE DES INTERVENTIONS -

DUREE	NOMBRE	POURCENTAGE
De 0 à 30 minutes	124	13,77 %
De 30 mn à 1 heure	182	20,22 %
De 1 heure à 1h 1/2	322	35,77 %
De 1h1/2 à 2 heures	117	13,00 %
De 2h à 3 heures	122	13,55 %
De 3h à 4 heures	29	3,22 %
Plus de 4 heures	8	0,88 %

PREMEDICATIONS

A) Chez l'enfant :

Nous utilisons le plus souvent le Phénobarbital, dans 265 cas.

Les doses vont de 4 à 20 cg et l'Atropine fut presque toujours associée aux doses de 1/8 ou 1/4 de milli-gramme.

Si l'intervention doit être longue, nous adjoignons de l'ALIMEMAZINE.

B) Chez l'adulte :

VAN POZNAK préconise l'utilisation d'un hypnotique, un barbiturique plutôt que celle d'un narcotique qui risquerait de renforcer la dépression respiratoire engendrée par le Penthrane en cours d'anesthésie.

TABLEAU V - PREMEDICATIONS -

PREMEDICATIONS	NOMBRE	POURCENTAGE
Aucune	100	11,10%%
Atropine-Phénobarbital	261	29,00 %
Phénobarbital-Alimemazine-Atropine	4	00,44 %
Alimemazine-	3	0,33 %
Alimemazine-Atropine-	13	1,44 %
Alimemazine-Dextromuramide-	1	0,11 %
Alimemazine-Pethidine-Atropine-	4	0,44 %
Alimemazine-Pethidine-	4	0,44 %
Pethidine-Promethazine-	78	8,66 %
Pethidine-Promethazine-Atropine-	321	35,66 %
Promethazine-	9	1,00 %
Pethidine-Promethazine-Chlorpromazine-	2	0,22 %
Pentobarbital (suppositoires)	11	1,22 %
Equanil-Atropine-	1	0,11 %
Pancodone-Atropine-	2	0,22 %
Chlorpotixène-Dextromoramide-	3	0,33 %
Diethazine-Pethidine-	22	2,44 %
Alimemazine-Atropine-Diethazine Pethidine-Hydergine.	12	1,33 %
Diethazine-Pethidine-Hydergine-	2	0,22 %
Promethazine-Atropine-Diethazine- Pethidine-Hydergine-	26	2,88 %
Promethazine-Atropine-Diethazine- Pethidine-	25	2,77 %

Cependant, aux concentrations où nous utilisons le Penthrane, nous n'avons observé que très peu de troubles respiratoires, c'est pourquoi nous avons malgré tout, utilisé la Pethidine en prémédication aux doses de 25 à 50 mg pour un adulte.

379 malades reçurent une heure avant l'intervention l'association Pethidine-Prométhazine, avec dans 321 cas adjonction d'Atropine.

Chez le vieillard nous préférons l'emploi du mélange Alimémazine-Atropine auquel nous ajoutons parfois au maximum 25 milligrammes de Pethidine.

Dans 87 cas pour les interventions longues et choquantes, nous préférons installer une demi-heure ou un quart d'heure avant le début de l'acte chirurgical une perfusion de Diethazine-Pethidine à laquelle nous associons souvent de l'Hydergine. Cette perfusion est parfois poursuivie en cours d'intervention. Une prémédication intramusculaire l'avait parfois précédée, Alimémazine-Atropine- 12 fois, Prométhazine-Atropine- 25 fois.

Une centaine de malades ne reçurent aucune prémédication.

Pour 235 sujets, la prémédication ne comportait pas d'Atropine. Même lorsque le Méthoxyflurane est utilisé seul, bien qu'il n'augmente pas les sécrétions et qu'il respecte le rythme sinusal, nous préférons utiliser l'Atropine.

Nous avons résumé dans le tableau N° V les divers types de prémédications prescrites.

Enfin nous avons veillé à supprimer l'administration des dérivés de la Rawolfia chez les sujets traités par ces produits au moins 8 jours avant la date prévue pour l'intervention.

TECHNIQUES D'ANESTHESIE

Nous n'avons jamais utilisé le Méthoxyflurane en goutte

à goutte au masque grillagé, ni en circuit fermé strict, ni lorsque une ventilation artificielle devait être instituée.

Le Méthoxyflurane fut le plus souvent utilisé en circuit semi-ouvert. Le Méthoxyflurane était vaporisé dans l'étheriseur monté sur l'appareil de BOYLE. Nous avons obtenu avec ce système une concentration de vapeur qui peut atteindre 3 %, le barboteur étant complètement enfoncé et le débit gazeux de l'ordre de 6 litres. Notre débit gazeux variait de 4 à 10 litres, composé de protoxyde d'azote et d'oxygène en quantité équivalente.

Dans une centaine de cas, nous avons utilisé une valve anti-retour de RUBEN, donc un circuit ouvert.

Chez les sujets intubés l'anesthésie était poursuivie avec oxygène, protoxyde d'azote et Penthrane en léger barbotage en circuit semi-ouvert et avec absorption de gaz carbonique sur chaux sodée.

La consommation de Penthrane dépend du type d'induction, elle est évidemment plus élevée lorsque l'induction est pratiquée d'emblée avec le produit. Pour le maintien d'une anesthésie de durée moyenne, une heure à deux heures, elle est d'environ 10 millilitres par heure.

Nous n'avons jamais utilisé le Méthoxyflurane seul c'est à dire sans protoxyde d'azote.

La respiration et la tension artérielle sont soigneusement surveillées et nous employons un " pulse monitor " pour contrôler le rythme et la fréquence cardiaque.

II - ANALYSE DES OBSERVATIONS

A- ANESTHESIES AU METHOXYFLURANE UNIQUEMENT

Nous avons réalisé 295 anesthésies avec inhalation exclusive de Penthrane associée à de l'oxygène et à du protoxyde d'azote dans les proportions de 50 %. Cette technique fut réservée aux jeunes enfants, aux sujets particulièrement fragiles (vieillards), à ceux pour lesquels le cathétérisme veineux était impossible.

Parmi ces malades:

- 112 subirent une endoscopie
- 72 furent intubés sans myorésolutif. Tous les sujets intubés avaient été prémédiqués et 26 avaient bénéficié d'une prémédication intraveineuse comportant Diethazine-Pethidine avec ou sans Hydergine.
- 35 n'avaient reçu aucune prémédication.

INDUCTION

Plusieurs facteurs vont déterminer la rapidité de saturation du malade en anesthésique et donc la vitesse d'induction.

Ce sont en particulier la pression partielle de l'anesthésique, le volume de gaz qui passe à son contact et la ventilation minute ou plutôt la ventilation alvéolaire du sujet, celle-ci étant liée à la fréquence ventilatoire. Elle ne doit en aucune manière être déprimée par une dose trop importante de Pethidine en prémédication.

De ces facteurs dépend le renouvellement plus ou moins rapide et le maintien de la tension alvéolaire du Penthrane, en général difficile à obtenir. Du fait de sa forte liposolubilité, la fuite vers les tissus est importante.

La vitesse de diffusion est freinée comme nous l'avons vu précédemment du fait du poids moléculaire élevé, de la pression alvéolaire basse des vapeurs, du coefficient de

partage sang-gaz très élevé et des difficultés de vaporisation.

L'induction pour toutes ces raisons sera longue, même en utilisant du protoxyde d'azote.

Les vapeurs de Méthoxyflurane ne sont pas irritantes pour les muqueuses des voies aériennes, les sécrétions ne sont pas augmentées et le centre du vomissement n'est pas stimulé. Le sujet tolère donc très bien l'inhalation de vapeurs de Méthoxyflurane malgré son odeur très accusée.

Le Méthoxyflurane est cependant légèrement tussigène et cette action est d'autant plus sensible que l'on a à faire à un sujet non prémédiqué. Pour l'éviter, on doit introduire progressivement le Méthoxyflurane dans le circuit en augmentant les concentrations selon la tolérance du sujet jusqu'à pleine admission.

Chez le sujet correctement prémédiqué, il est possible de le soumettre à l'inhalation de concentrations de Méthoxyflurane rapidement croissantes, qu'il tolérera d'autant mieux que l'on aura adjoint du protoxyde d'azote au courant gazeux inspiré.

Dans ces conditions même chez l'enfant, l'induction se fait plus facilement sans agitation, sans sécrétion ni vomissements. L'on notera parfois une toux, il suffira pour la faire disparaître de diminuer les concentrations de Méthoxyflurane.

L'induction sera plus difficile et plus longue chez le sujet non prémédiqué.

L'induction clinique bien que beaucoup plus agréable que celle procurée par l'éther est au moins aussi longue. Il faut trois à cinq minutes pour obtenir la perte de conscience, dix minutes pour abolir les réponses motrices.

Par contre les réflexes laryngés et pharyngés sont beaucoup plus vite déprimés que pour une induction à l'éther, ce qui permet très tôt la mise en place d'un tube de MAYO ou de GUEDAL.

La vigilance glottique persiste plus longtemps et il faut attendre environ 12 minutes pour obtenir sa disparition et l'état de résolution musculaire suffisant pour pratiquer l'intubation trachéale. Celle-ci s'effectue en général sans difficulté et le tube endotrachéal est bien toléré. Il ne faut pas chercher à intuber trop tôt un malade car le risque de provoquer un spasme laryngé et si l'on ne peut attendre le temps suffisant il vaut mieux adjoindre un myorésolutif, succinyl-choline ou Gallamine dès que le sujet a perdu conscience et réaliser ensuite l'intubation, comme nous l'avons pratiquée 5 fois.

LES SIGNES OCULAIRES

Ils ne reproduisent pas ceux décrits par GUEDEL. En effet les globes oculaires se fixent très vite dès que le sujet perd conscience. Puis la pupille se rétrécit progressivement et nous atteignons le stade chirurgical lorsqu'elle est en myosis serré, qu'il existe une hypotonie palpébrale et un assèchement des conjonctives.

A ce moment le relachement musculaire comme en témoigne celui des masséters et des muscles du cou est parfait. Cependant celui des muscles de la paroi abdominale est encore insuffisant et ne permet pas d'envisager une intervention abdominale même portant sur l'étage sous-mésocolique.

LA RESPIRATION

Elle est ample, calme, de rythme pendulaire et nous n'avons jamais noté de dépression à ce stade, tout au plus une légère bradypnée.

EFFETS CARDIO-VASCULAIRES

La tension artérielle est souvent stable. Dans 24 % des cas nous enregistrons dès l'introduction du Penthrane une légère baisse tensionnelle qui se stabilise très rapidement et n'est nullement inquiétante. Dans 9 % des cas une légère brady-

cardie accompagne l'hypotension et disparaît comme elle dès la suppression du Penthrane. Nous n'avons que très rarement observé de tachycardie, celles-ci survenant chez le sujet inquiet, non prémédiqué en général, et exceptionnellement une arythmie.

ENDOSCOPIES

Un cas particulier est celui des endoscopies.

L'induction et l'anesthésie dure environ 20 minutes car l'enfant doit dormir assez profondément afin que l'élimination du Penthrane laisse à l'opérateur le temps de pratiquer son examen, au cours duquel il n'est plus possible d'administrer l'anesthésique.

ANALGESIE

Au cours de l'induction nous pouvons constater le pouvoir analgésique du Penthrane. Il commence à s'établir avant l'atteinte de l'hypnose. Cette propriété est intéressante en obstétrique car elle permet de procurer une analgésie suffisante chez la parturiente dans un plan très léger d'anesthésie, sans gêner la progression du travail.

L'analgésie cutanée est la plus longue à s'établir, le sujet peut avoir atteint en apparence le stade chirurgical tandis que la réponse aux stimulations douloureuses cutanées persiste encore. Cette sensibilité se manifeste au moment de l'incision par une dilatation pupillaire transitoire et une légère accélération du rythme respiratoire et cardiaque.

MAINTIEN DE L'ANESTHESIE

Lorsque nous avons atteint le stade chirurgical, nous diminuons progressivement les concentrations de Méthoxyflurane et nous entretenons l'anesthésie en léger barbotage en réglant l'administration de l'anesthésique selon la réponse du sujet.

LE RELACHEMENT MUSCULAIRE

En anesthésie légère et moyenne, il fut largement suffisant pour la plupart des interventions orthopédiques et Oto-Rhino-Laryngologiques. Il est insuffisant pour la chirurgie abdominale. Nous en avons très peu de cas dans notre étude : une hernie inguino-scrotale et deux ectopies testiculaires pour lesquelles il n'est pas besoin d'un relachement important, et pour lesquelles nous avons utilisé le Méthoxyflurane seul.

Pour les deux appendicites il s'agissait d'enfants, pour l'un d'eux nous avons été obligés d'adjoindre un myorésolutif.

EFFETS SUR LA RESPIRATION

Si nous n'avons jamais observé de dépression respiratoire en anesthésie moyenne, par contre si l'on veut pousser l'anesthésie à un stade ultérieur, nous obtenons certes, l'effet myorésolutif recherché, mais au prix d'une dépression respiratoire assez nette avec diminution de l'ampliation thoracique et une bradypnée plus fréquemment qu'une polypnée (celle-ci signant plutôt une rétention de CO_2). Ce qui entraîne une diminution de la ventilation minute.

Cette dépression sera plus sensible si le sujet a reçu des doses importantes de narcotique.

S'il devient nécessaire d'assister la respiration du malade, cette assistance sera très facile à réaliser : l'insufflation pulmonaire est aisée et il semble que le Méthoxyflurane augmente la compliance thoraco-pulmonaire.

SIGNES CARDIO-VASCULAIRES

Conjointement à cette dépression respiratoire, existe une dépression cardio-vasculaire progressive qui semble proportionnelle à la profondeur de l'anesthésie. Elle est marquée par une hypotension systolique un peu plus marquée que l'hypotension diastolique, elle est très facilement contrôlable et réagit

immédiatement à l'arrêt de l'inhalation de Méthoxyflurane.

Le rythme cardiaque nous a semblé moins affecté, lorsque une bradycardie s'installe au moment de l'induction et parallèlement à l'hypotension, comme cette hypotension elle se stabilise très vite.

Si nous approfondissons l'anesthésie, cette bradycardie sera plus prononcée mais n'aura qu'exceptionnellement un caractère dramatique. Tout rentre dans l'ordre à l'allègement de l'anesthésie.

Plus rarement nous avons observé une tachycardie, elle semblait plutôt apparaître lorsqu'il y avait un retard de compensation de la masse sanguine. De façon générale, la fréquence cardiaque reste remarquablement régulière, nous relevons deux cas de troubles du rythme seulement.

SIGNES DE SURDOSAGE MARQUE

Si l'administration de l'anesthésique est poursuivie, une dépression respiratoire sévère et un collapsus cardio-vasculaire grave avec vasoconstriction périphérique s'installeront. Avant que ce collapsus ne devienne irréversible, les signes oculaires seront évidents: la pupille se dilate progressivement jusqu'à la mydriase et ne réagit plus à la lumière.

SURVEILLANCE

L'anesthésie au Méthoxyflurane nous semble particulièrement sûre car toutes les modifications sont progressives et pour arriver à surdoser le malade il faut le soumettre à une administration relativement longue de vapeurs anesthésiques. Les variations sont infiniment moins brutales que celles qui se produisent lors de l'anesthésie au Fluothane. La surveillance de l'anesthésie se fera en tenant compte :

- du niveau tensionnel
- de la fréquence cardiaque
- de l'amplitude respiratoire
- des signes oculaires.

Toute diminution de la ventilation pulmonaire, toute dénivellation tensionnelle marquent un approfondissement et doivent faire diminuer les concentrations de Méthoxyflurane administrées.

L'allègement de l'anesthésie est marquée par l'abandon du rythme pendulaire respiratoire, l'accélération du pouls, l'élévation tensionnelle, la décentralisation des globes oculaires, l'élargissement de la pupille et la réapparition des larmes.

En anesthésie chirurgicale moyenne :

- la respiration doit être ample et régulière, la TA stable, un peu abaissée par rapport à la tension habituelle du sujet,
- le pouls bien frappé et régulier,
- les pupilles en myosis et les globes oculaires centrés.

Tout changement doit faire modifier les concentrations de Méthoxyflurane administrées. Une myorésolution ne doit pas être obtenue au prix d'un approfondissement exagéré du stade de l'anesthésie. Il est préférable d'adjoindre un myorésolutif; s'il déprime trop le malade, les vapeurs seront stoppées et l'on assistera la respiration jusqu'à ce qu'elle soit redevenue satisfaisante. On pourra alors réintroduire le Penthrane dans le circuit.

REVEIL

Au fur et à mesure que l'anesthésie se prolonge il faut diminuer les concentrations de Méthoxyflurane administrées.

Ce que nous savons sur la diffusion du Penthrane, sur l'importance du stockage dans les graisses qui se poursuit même après l'arrêt d'apport anesthésique, et sur le fait qu'il est éliminé uniquement par voie pulmonaire permet de soupçonner que la désaturation sera longue. Le réveil sera d'autant plus lent que l'anesthésie aura été plus profonde et plus prolongée; la vitesse du réveil sera aussi fonction des réserves lipidiques du sujet.

Si l'on veut obtenir un réveil précoce, il conviendra donc d'arrêter l'administration de vapeurs de Méthoxyflurane avant la fin de l'intervention, d'autant plus tôt qu'elle aura été plus longue.

Au début de l'utilisation du Penthrane, nous avions des réveils tardifs car nous poursuivions l'administration de Méthoxyflurane pratiquement jusqu'à la fin de l'intervention.

Lorsque l'intervention dure de une heure à une heure trente, nous arrêtons l'administration de Méthoxyflurane environ 15 à 20 minutes avant la fin présumée de l'intervention et nous obtenons dans la majorité des cas un réveil sur table.

Lorsque le sujet n'est pas réveillé, nous le laissons repartir dans son lit. Un tube de MAYO est mis en place afin de conserver la liberté des voies aériennes supérieures, facile à obtenir car elles ne sont pas encombrées par des sécrétions.

Le malade est en général rose, chaud, la TA stable, le pouls régulier, bien frappé, la respiration est ample et régulière. Cependant certains de nos malades étaient pâles, les extrémités légèrement cyanosées et c'est dans ces cas que le réveil fut le plus long (4 heures pour l'un d'eux sans incident).

Grâce à l'analgésie que procure en général le Méthoxyflurane qui déborde la période hypnotique, le réveil est calme.

Cette analgésie permet d'éviter le plus souvent l'administration de calmants pendant les premières heures. Au cours de la période de réveil, nous n'avons jamais observé de dépression respiratoire. Une seule fois nous avons noté un collapsus cardio-vasculaire chez un enfant ayant subi une intervention de 2 h 30, sur une hanche, collapsus qui a réagi très vite au traitement.

Les vomissements sont plus rares qu'avec l'éther, il s'agit souvent de vomissement unique. Un dizaine de fois environ nous avons noté tremblement et hypertonie musculaire.

Dans 1,5 % des cas le réveil fut agité, dans 6 % des

cas, l'analgésie postopératoire fut inexistante.

Nous n'avons jamais observé d'oedème de la glotte ou de spasme laryngé et bronchique au réveil. L'extubation a toujours été simple, facilitée par l'absence d'encombrement.

CONCLUSION

L'anesthésie au Méthoxyflurane seul nous semble partiellement satisfaisante.

En anesthésie moyenne, il procure une myorésolution suffisante pour la plupart des interventions périphériques. Il est à ce stade peu dépresseur respiratoire, l'état cardio-vasculaire est satisfaisant. Les variations tant vers l'allègement que vers l'aprofondissement de l'anesthésie sont très progressives ce qui permet en modifiant les concentrations d'anesthésique administrées d'obtenir une anesthésie remarquablement stable et sûre.

Il présente toutefois plusieurs inconvénients :

1- Son odeur qui en fait limiter son emploi.

Ce problème est moindre dans les salles d'opération bien ventilées, si l'on utilise un circuit demi-fermé qui diminue les fuites expiratoires et si l'on emploie un désodorisant efficace.

2- Son réveil tardif.

C'est un inconvénient mineur puisque le réveil est spécialement calme et exceptionnellement grevé d'incidents.

Il suffit pour l'éviter d'arrêter suffisamment tôt l'administration du Méthoxyflurane.

3- Enfin la lenteur de l'induction.

Pour pallier à ce défaut, la plupart des auteurs induisent l'anesthésie par l'administration d'un barbiturique ou d'un anesthésique stéroïde, associé à un myorésolutif lorsque l'intubation est nécessaire.

B- ANESTHESIE AU METHOXYFLURANE APRES PREMEDICATION INTRAVEINEUSE

Nous avons été spécialement satisfait par l'utilisation d'une prémédication intraveineuse associant Diéthazine-Pethidine et Hydergine en perfusion passée dans la demi-heure qui précède l'intervention. Chez ces sujets l'induction est nettement plus rapide, l'intubation peut être réalisée plus tôt.

Nous avons constaté une stabilité remarquable du pouls et de la tension artérielle, celle-ci étant légèrement plus basse.

Le maintien de l'anesthésie nécessite l'administration de concentrations plus faibles de Méthoxyflurane.

Cette technique est en réalité un moyen terme entre l'anesthésie au Méthoxyflurane pur et celle induite par un anesthésique intraveineux barbiturique ou stéroïde.

C'est ce type d'anesthésie que nous allons étudier maintenant. Dans les tableaux VI et VI-bis nous résumons toutes les associations faites avec le Méthoxyflurane.

oOo

TABLEAU VI - ASSOCIATIONS -

ASSOCIATIONS	NOMBRE	POURCENTAGE
PROTOXYDE D'AZOTE.OXYGENE	295	32,77 %
N ₂ O. O ₂ . DEXTROMORAMIDE	5	0,55 %
N ₂ O. O ₂ . DEXTROMORAMIDE. DIAZEPAN	1	0,11 %
N ₂ O. O ₂ . PANCODONE	1	0,11 %
N ₂ O. O ₂ . DEXTROMORAMIDE.CHLORPROMAZINE	1	0,11 %
N ₂ O. O ₂ . SUCCINYLSCHOLINE	3	0,33 %
N ₂ O. O ₂ . GALLAMINE	5	0,55 %
N ₂ O. O ₂ . VINETHER	1	0,11 %
N ₂ O. O ₂ . HALOTHANE	4	0,44 %
N ₂ O. O ₂ . THIOGENAL.SUCCINYLSCHOLINE	1	0,11 %
N ₂ O. O ₂ . HYDROXYDIONE	7 ^s	0,77 %
N ₂ O. O ₂ . PENTHIOBARBITAL	72	8,00 %
N ₂ O. O ₂ . PENTHIODEXTROMORAMIDE	19	2,11 %
N ₂ O. O ₂ . PENTHIOBARBITAL.DIAZEPAN	2	0,22 %
N ₂ O. O ₂ . PENTHIOBARBITAL.CHLORPROTIXENE. DEXTROMORAMIDE	2	0,22 %
N ₂ O. O ₂ . GAMMA.OH.PENTHIOBARBITAL	1	0,11 %
N ₂ O. O ₂ . PENTHIOBARBITAL.SUCCINYLSCHOLINE	203	22,44 %
N ₂ O. O ₂ . PENTHIOBARBITAL.GALLAMINE	75	8,33 %
N ₂ O. O ₂ . PENTHIOBARBITAL.D.TUBOCURARINE	23	2,55 %
N ₂ O. O ₂ . SUCCINYLSCHOLINE.PENTHIOBARBITAL PANCODONE	1	0,11 %
N ₂ O. O ₂ . PENTHIOBARBITAL.SUCCINYLSCHOLINE DEXTROMORAMIDE	5	0,55 %
N ₂ O. O ₂ . PENTHIOBARBITAL.GALLAMINE.DEXTRO- MORAMIDE	27	3,00 %
N ₂ O. O ₂ . PENTHIOBARBITAL.D.TUBOCURARINE. DEXTROMORAMIDE	13	1,44 %

TABLEAU VI-bis-- - ASSOCIATIONS - (suite)

ASSOCIATIONS	NOMBRE	POURCENTAGES
N ₂ O. O ₂ . PENTHIOBARBITAL.GALLAMINE.DEXTROMORAMIDE.CHLORPROTIXENE	7	0,77 %
N ₂ O. O ₂ . HYDROXYDIONE.PENTHIOBARBITAL	10	1,11 %
N ₂ O. O ₂ . HYDROXYDIONE.PENTHIOBARBITAL.DEXTROMORAMIDE	10	1,11 %
N ₂ O. O ₂ . HYDROXYDIONE.PENTHIOBARBITAL.SUCCINYLMCHOLINE	3	0,33 %
N ₂ O. O ₂ . HYDROXYDIONE.PENTHIOBARBITAL.GALAMINE.DEXTROMORAMIDE	10	1,11 %
N ₂ O. O ₂ . DIETHAZINE.PETHIDINE	20	2,22 %
N ₂ O. O ₂ . DIETHAZINE.PETHIDINE.HYDERGINE	6	0,66 %
N ₂ O. O ₂ . DIETHAZINE.PETHIDINE.HYDROXYDIONE	3	0,33 %
N ₂ O. O ₂ . DIETHAZINE.PETHIDINE.HYDERGINE.PENTHIOBARBITAL	26	2,88 %
N ₂ O. O ₂ . DIETHAZINE.PETHIDINE.HYDERGINE.PENTHIOBARBITAL.DEXTROMORAMIDE	18	2,00 %
N ₂ O. O ₂ . DIETHAZINE.PETHIDINE.PENTHIOBARBITAL.GALLAMINE	10	1,10 %
N ₂ O. O ₂ . DIETHAZINE.PETHIDINE.PENTHIOBARBITAL.D.TUBOCURARINE	5	0,55 %
N ₂ O. O ₂ . DIETHAZINE.PETHIDINE.PENTHIOBARBITAL.GALLAMINE.DEXTROMORAMIDE	9	1,00 %
TOTAL	904	

C- ANESTHESIE APRES INDUCTION BARBITURIQUE

L'induction d'une anesthésie au Méthoxyflurane pur est loin d'être aussi agréable que celle que procurent les barbituriques pour le malade.

Aussi comme nombre d'utilisateurs nous avons réduit le temps d'induction par l'injection d'une dose la plus minime possible de barbituriques. Nous avons toujours utilisé le Penthiobarbital sauf une fois le Thiogénal. Puis l'anesthésie est poursuivie au Méthoxyflurane.

Pour les interventions nécessitant une intubation, celle ci fut réalisée après l'injection de Penthiobarbital associé à un myorésolutif pour la majorité des cas, sinon nous intubions le malade environ 5 à 10 minutes après l'introduction du Penthrane. Ce n'est qu'à la reprise spontanée et efficace de la respiration que le Penthrane fut admis dans le circuit. Son admission fut progressive afin d'être bien tolérée.

L'anesthésie a été poursuivie ensuite avec du Penthrane en léger barbotage d'un courant gazeux de 4 à 10 litres associant oxygène et protoxyde d'azote à 50 %, en circuit semi-ouvert avec souvent absorption du gaz carbonique sur chaux sodée.

Parmi nos malades :

- 30 n'étaient pas prémédiqués,
- 98 reçurent une dose hypnotique de Penthiobarbital, puis l'anesthésie fut poursuivie uniquement à l'aide de Méthoxyflurane. Parmi eux 26 avaient bénéficié d'une prémédication intraveineuse : Diéthazine-Péthidine-Hydergine.

Chez 24 sujets l'induction se fit à l'aide de Penthiobarbital, mais le maintien de l'anesthésie se fit avec du Penthrane et des réinjections de Penthiobarbital, de Dextromoramide, et de neuroleptiques.

204 sujets reçurent une dose de Penthiobarbital associé à de la Succinylcholine afin de pratiquer une intubation, l'anesthésie fut poursuivie au Méthoxyflurane pur, de même que pour les 75 sujets intubés à l'aide de Gallamine et les 23 à l'

aide de D.Tubocurarine.

Pour 15 malades après une prémédication intraveineuse : Diéthazine Péthidine, l'induction se fit à l'aide de Penthiobarbital.

Dix fois le sujet fut intubé à l'aide de Succinylcholine, cinq fois à l'aide de D.Tubocurarine.

Pour 18 sujets l'anesthésie fut introduite par du Penthiobarbital après une prémédication intraveineuse et poursuivie par du Penthrane et l'adjonction de petites doses de Dextromoramide.

Donc chez 414 malades soit 46 %, l'anesthésie fut induite par le Penthiobarbital associé dans 315 cas à un myorésolutif, puis l'anesthésie fut poursuivie uniquement à l'aide du Penthrane.

Parmi ces 414 malades, 360 furent intubés :

- 45 sans myorésolutif,
- 202 à l'aide de Succinylcholine,
- 85 à l'aide de Gallamine,
- 28 à l'aide de D.Tubocurarine.

DOSES DE PENTHIOBARBITAL

Nous avons cherché à injecter les doses les plus faibles possible.

Lorsque le sujet ne devait pas être intubé, nous utilisions 10 à 25 milligrammes de Penthiobarbital. S'il avait reçu une prémédication intraveineuse Diéthazine-Péthidine, 10 à 15 mg de Penthiobarbital suffisaient le plus souvent

Lorsqu'une intubation était prévue les doses de Penthiobarbital étaient de 0,20 à 0,60 g. Nous avons rarement dépassé ce chiffre. Au delà de 0,40g de Penthiobarbital, surtout s'il y avait association avec un myorésolutif, nous considérions qu'il s'agissait d'une anesthésie mixte intraveineuse puis volatile.

RESULTATS CLINIQUES

1°) Induction au Penthiobarbital seul.

../..

Le Penthiobarbital est un dépresseur puissant de la respiration. Il occasionne également lors de l'induction une hypotension artérielle parfois importante chez des sujets fragilisés.

Le Méthoxyflurane a lui aussi une action hypotensive bien que beaucoup moins marquée que celle des barbituriques, et nous avons vu qu'il est dépresseur respiratoire dans les plans profonds d'une anesthésie.

Il est donc capital d'utiliser les doses les plus faibles possible tant de barbituriques que de Penthrane. Nous nous contentons le plus souvent d'une dose hypnotique de Penthiobarbital, nous introduisons dès que possible et très progressivement les vapeurs de Méthoxyflurane en surveillant le pouls, la tension artérielle et la respiration.

Lorsque la dose de Penthiobarbital a été un peu plus élevée, le passage à l'anesthésie volatile a été parfois marqué par une hypotension plus accusée, mais qui s'est estompée assez rapidement.

Du point de vue respiratoire, lors de ce passage, nous n'avons observé que très rarement une dépression, mais à plusieurs reprises le sujet fut agité de secousses de toux, le Penthrane ayant été introduit trop brutalement; elles disparaissent en diminuant les concentrations de vapeurs anesthésiques.

Deux fois nous avons observé un spasme laryngé qui nous a obligé à intuber le malade en urgence.

Lorsque l'anesthésie était induite après prémédication intraveineuse de Diéthazine et Péthidine, la dose de Penthiobarbital a pu être nettement diminuée et le passage au Méthoxyflurane a été simple. Malgré l'administration de Péthidine nous n'avons pas eu de dépression respiratoire à noter, mais les concentrations de Méthoxyflurane nécessaires pour maintenir l'anesthésie nous ont parues sensiblement diminuées.

2°) Induction avec barbituriques et curares.

Lorsque nous avons dû intuber nos malades nous avons dû employer un myorésolutif.

Ils entraînent également une dépression respiratoire et l'action hypotensive de la D.Tubocurarine est nette.

Le malade intubé, nous avons toujours assisté s'il était nécessaire sa respiration avec oxygène et protoxyde d'azote. Lorsque une amplitude respiratoire satisfaisante était obtenue, nous introduisions doucement le Méthoxyflurane.

L'action hypotensive de la D.Tubocurarine semblait s'additionner à celle du Méthoxyflurane, et lorsque nous les avons associés, nous avons enregistré quelques cas d'hypotension artérielle importante.

Notre préférence va à la Succinylcholine dont la durée d'action est faible et nous permet d'introduire plus tôt le Méthoxyflurane.

Cette technique nous a donné de bons résultats, elle diminue la période d'induction de façon tout à fait valable. Mais le passage à l'anesthésie volatile est parfois délicat avec hypotension et risque de troubles respiratoires facilement évitables.

La surveillance du malade doit être très minutieuse pendant les 15 premières minutes afin de bien adapter le régime d'administration du Méthoxyflurane. La poursuite de l'anesthésie est ensuite tout à fait semblable à celle conduite entièrement au Méthoxyflurane pur. L'hypotension est cependant un peu plus marquée lorsqu'on a fait usage de D.Tubocurarine.

INDUCTION STEROÏDE

7 fois nous avons utilisé l'hydroxydione comme seul agent inducteur après prémédication banale et trois fois après prémédication intraveineuse. Il était administré, soit dilué dans une perfusion de 250 cc de glucose isotonique mise en place 15 à 20 minutes avant l'intervention, soit en solution concentrée à 10 % associée à de la Procaïne.

La narcose obtenue, nous avons ensuite dans tous ces cas introduit progressivement le Méthoxyflurane. Cette méthode réduit moins la période d'induction que celle décrite précédemment mais elle nous a semblé plus facile à manier et l'action

myorésolutive propre au Viadril rend l'intubation tout à fait possible sans l'aide du curarisant. L'induction stéroïde respecte d'autre part d'avantage l'autonomie respiratoire.

Nous n'avons pas observé d'incident cardio-vasculaire en particulier pas d'hypotension.

Cette méthode nous semble être la plus sûre et la plus facile à manier, comme l'a déjà écrit J. THURIES.

AUTRES TYPES D'INDUCTION

- Viadril-Penthiobarbital:

Chez 23 de nos malades, après avoir passé en perfusion 500 mg à 1g d'Hydroxydione dans la demi-heure ou le quart d'heure qui précédait l'intervention, nous avons raccourci encore la période d'induction par l'injection de Penthiobarbital, associé 13 fois à un myorésolutif chez des malades relativement résistants. Les doses de Penthiobarbital étant de 10 à 20 mg.

- Penthiobarbital-Gamma.OH:

Le Méthoxyflurane dans ce cas stabilisait simplement l'anesthésie.

INDUCTION PAR AGENTS VOLATILS

Nous avons une fois induit l'anesthésie avec du Venether.

4 fois nous avons utilisé le Fluothane, 2 fois le sujet fut intubé. Il semble qu'il faille attendre d'avoir obtenu le stade chirurgical de l'anesthésie pour supprimer le Fluothane et introduire le Penthrane, le Fluothane s'éliminant très rapidement et le Penthrane ayant une diffusion lente, le sujet peut se réveiller et mal supporter son tube endo-trachéal. C'est ce qui s'est produit une fois et nous avons dû réendormir l'enfant au Fluothane puis le stade chirurgical de l'anesthésie étant atteint, réintroduire le Penthrane dans le circuit. Cette technique ne nous a donné aucun autre incident tant respiratoire que cardio vasculaire mais nous avons bien peu d'observations pour en tirer des conclusions définitives.

D- ADJUVANTS DE L'ANESTHESIE AU METHOXYFLURANE

Le Méthoxyflurane est un anesthésique fondamental et complet, à la fois narcotique, analgésique et myorésolutif. Mais pour bénéficier de tous ces effets il faut atteindre un stade avancé de l'anesthésie donc toxique.

Il nous semble préférable pour diminuer la toxicité de notre anesthésie d'associer :

- des agents myorésolutifs lors de l'induction pour faciliter l'intubation ou en cours d'anesthésie afin de renforcer l'effet myorésolutif.
- des analgésiques utiles soit chez des sujets particulièrement résistants ou en fin d'intervention lorsque nous avons arrêté le Penthrane afin d'obtenir un réveil rapide mais non prématuré.

AGENTS MYORESOLUTIFS

1°- Intubation :

504 de nos malades furent intubés soit 55 %.

Ce chiffre élevé s'explique par le fait que la plupart de nos malades subirent une intervention oto-rhino-laryngologique.

Parmi ceux-ci nous éliminons les 124 qui furent intubés sans myorésolutif :

- 72 avec Méthoxyflurane seul,
- 4 après induction stéroïde,
- 45 après induction barbiturique,
- 1 après induction stéroïde et barbiturique associées,
- 2 après induction au Fluothane.

Cette méthode ne nous paraît pas pleinement satisfaisante sauf chez le jeune enfant.

208 furent intubés à l'aide de Succinylcholine. Nous avons déjà dit que c'est la technique que nous préférons, car l'intubation peut se faire à un stade d'anesthésie peu profond et l'action fugace de ce curare permet l'introduction précoce du Méthoxyflurane dans le circuit.

137 furent intubés à l'aide de Gallamine, les doses utilisées allant de 20 mg chez l'enfant à 100 mg.

35 furent intubés à l'aide de D.Tubocurarine à des doses allant de 6 à 21 mg. Cet agent nous semble convenir le moins bien son action dépressive sur la respiration étant prolongée. D'autre part la chute de la tension artérielle fut plus accusée lorsque nous l'avions utilisé. Dans ces 35 observations, dans 21 cas le Penthrane fut utilisé uniquement de façon intermittente pour stabiliser l'anesthésie. Donc seules 14 observations sont valables. Pour celles-ci les doses de D.Tubocurarine étaient réduites de 6 à 12 mg afin qu'une éventuelle potentialisation des effets ganglioplégiques ne puisse survenir.

Le tableau n° VII résume ces données.

2°- Myorésolution en cours d'anesthésie.

Si en cours d'intervention il s'avérait nécessaire d'intensifier le relachement musculaire nous avons préféré utiliser la Gallamine, réservant l'emploi de la D.Tubocurarine aux interventions particulièrement longues et celui de la Succinylcholine lorsque l'effet devait être bref (par exemple pour la fermeture du péritoine).

AGENTS ANALGESIQUES

Nous avons affirmé l'effet analgésique du Penthrane. L'adjonction de petites doses d'analgésiques s'avère parfois nécessaire lorsque le sujet est résistant, ou pour entretenir la fin d'une anesthésie une fois l'administration de Penthrane stoppée. Nous avons choisi la Dextromoramide en l'injectant par doses fractionnées de 1/4 de milligramme. Les doses totales utilisées en cas d'anesthésie volatile ne dépassaient pas 2,5 mg.

Nous l'avons utilisée :

- 6 fois au cours d'anesthésies au Méthoxyflurane pur,
- 99 fois après une induction barbiturique,
- 20 fois après induction stéroïde,
- 27 fois au cours d'anesthésies entretenues au Méthoxyflurane pur après prémédication intraveineuse.

TABLEAU VII -- INTUBATION --

	METHOXYFLURANE EXCLUSIVEMENT	INDUCTION STEROIDE	INDUCTION BARBITURIQUE	INDUCTION STEROIDE ET BARBITURIQUE	INDUCTION AVEC HALOTHANE
SANS MYORESOLUTIF	72	4	55	1	2
AVEC SUCCINYLCOLINE	3	0	22	3	0
AVEC GALLAMINE	2	0	131	4	0
AVEC D.TUBOCURARINE	0	0	35	0	0
TOTAL	77	4	413	8	2

L'association de Dextromoramide nous a pleinement satisfait. C'est un analgésique puissant, peu toxique, mais bradypnéisant; il nous a permis d'alléger nos anesthésies et d'obtenir un réveil précoce. Il a l'avantage de posséder un antidote vrai en cas de surdosage.

Deux fois seulement nous avons utilisé un autre morphinomimétique la Pancodone.

NEUROLEPTIQUES

Dans le tableau qui résume nos associations, nous relevons à plusieurs reprises l'utilisation de neuroleptiques, associés ou non à un analgésique en cours d'anesthésie :

- 1 fois Diazepan-Dextromoramide
- 2 fois Diazepan
- 1 fois Dextromoramide-Chlorpromazine
- 9 fois Chlorprotixène-Dextromoramide, il s'agissait en fait dans ce dernier cas d'anesthésie intraveineuse dans laquelle le Penthrane avait un rôle minime.

Enfin 97 fois nous avons employé l'association Diéthazine-Péthidine dans les cas d'interventions spécialement choquantes et nous les avons administrés en perfusion au cours de la période pré-opératoire. Bien que dans ce cas l'hypotension ait eû tendance à être un peu plus accusée, nous avons été satisfaits par cette technique.

En per-opératoire, l'emploi d'un neuroleptique ne nous semble que rarement utile, le Penthrane assurant à lui seul une protection neuro-végétative suffisante. D'autre part, l'effet vasoplégique tend à augmenter la dénivellation tensionnelle. Seules de graves interventions portant sur la hanche ou sur la colonne peuvent en bénéficier.

En conclusion, l'adjonction de myorésolutifs et d'analgésiques nous semble salutaire et nous a permis de mieux équilibrer cette anesthésie volatile.

ASSOCIATION AVEC L'ADRENALINE

Dans 83 cas le patient reçut en injection locale une solution adrénalinée.

La plupart du temps le pouls et la tension artérielle restèrent parfaitement stables.

Cependant chez deux sujets en mauvais état général, nous avons relevé deux cas d'hypotension importante très rapidement réversible il est vrai.

Une fois une flèche hypertensive
2 cas d'élévation tensionnelle modérée
enfin deux cas d'accélération modérée du rythme cardiaque.

Dans notre étude, le Méthoxyflurane fut donc utilisé :

- 337 fois comme agent anesthésique unique associé ou non à un agent analgésique ou myorésolutif.

- 527 fois comme anesthésique principal après induction barbiturique stéroïde ou volatile, associé ou non à un myorésolutif ou à un agent analgésique.

- 40 fois comme complément d'une anesthésie intraveineuse dominante.

La réanimation au cours de ces anesthésies fut conduite de façon tout à fait classique avec glucosé hypertonique à 10 % et sang selon les besoins.

PERIODE POST OPERATOIRE

Dans les dix premiers jours, nous notons deux décès, celui d'un enfant dont nous reparlerons et celui d'un adulte atteint d'un néoplasme au stade terminal.

Dans le tableau suivant nous rapportons les incidents et accidents de la période post-opératoire.

INCIDENTS ET ACCIDENTS DE LA PERIODE POST OPERATOIRE

AGITATION	14 cas	soit	1,55 %
VOMISSEMENTS	54 cas	"	6,00 %
CEPHALEES	23 cas	"	2,66 %
RETENTION D'URINE	0 cas	"	
ABSENCE D'ANALGESIE	13 cas	"	1,44 %
PROSTRATION	1 cas	"	0,40 %
THROMBOSE VEINEUSE	4 cas	"	0,44 %
INFARCTUS PULMONAIRE	3 cas	"	0,33 %
ATELECTASIE	0 cas	"	
DECES	2 cas	"	0,22 %
HYPOTENSION ARTERIELLE	2 cas	"	0,22 %

C H A P I T R E I I I

EFFETS DU METHOXYFLURANE SUR LES FONCTIONS DE L'ORGANISME

1°- EFFETS SUR LA FONCTION PULMONAIRE

a) Sur les voies aériennes supérieures.

Nous n'avons observé que peu d'effets néfastes. Il n'est pas irritant et les sujets le supportent très bien. Cependant, nous avons noté à plusieurs reprises, soit au cours d'une induction au Méthoxyflurane seul, soit au moment de l'admission des vapeurs de Méthoxyflurane après une induction barbiturique, des secousses de toux. Il s'agissait de sujets chez lesquels les concentrations de Méthoxyflurane avaient été augmentées trop rapidement. Cette toux disparaissait dès que nous les réduisions.

Nous n'avons jamais observé d'hypersalivation, ni d'hypersécrétion bronchique, même chez des sujets bronchitiques chroniques et habituellement très encombrés.

Les réflexes pharyngés sont déprimés très vite de même que les réflexes laryngés, et permettent au bout de 4 minutes environ l'introduction d'un tube de MAYO. Cependant une vigilance glottique persiste un peu plus longtemps. Et pour avoir voulu intuber trop tôt quelques uns de nos malades, nous avons déclenché un spasme laryngé. Celui-ci fut toujours de courte durée.

Il s'agissait une fois d'un enfant en bon état général chez lequel l'induction avait été faite uniquement à l'aide du Méthoxyflurane et que nous avions voulu intuber au bout de 8 minutes.

Pour trois autres de nos malades, l'induction avait été faite par l'injection de 0,20 à 0,40 grammes de Penthiobarbital, puis l'anesthésie poursuivie avec le Méthoxyflurane avant d'envisager l'intubation sans l'aide d'un myorésolutif.

Lors de la détubation nous n'avons jamais eu d'ennuis.

Le tube endotrachéal est très bien supporté, et plusieurs sujets furent détubés alors qu'ils présentaient des signes de réveil évident. (mouvements, ouverture des yeux).

Ils ne semblaient gênés par leur sonde.

b) Incidence sur la ventilation.

Le Penthrane a la réputation de dépresseur respiratoire.

Dans les conditions où nous l'avons utilisé, nous n'avons observé que peu de troubles respiratoires.

Rappelons que nous n'utilisons pas le Penthrane si la respiration doit être assistée. Nous gardons un circuit semi-ouvert, un débit gazeux important, nous réduisons au minimum les concentrations de Penthrane, soit que l'acte chirurgical se prête à une anesthésie légère soit que nous utilisions différentes associations d'anesthésiques.

Dans ces conditions nous n'avons pas observé de dépression respiratoire marquée.

Nous avons dû assister la respiration une dizaine de fois, pendant un temps limité, nous arrêtons alors l'inhalation de Méthoxyflurane.

Deux fois les malades avaient reçu du Pentuobarbital, deux fois de Myorésolutifs, enfin deux fois lors d'une anesthésie au Méthoxyflurane seul. Dans le premier cas il s'agissait d'un sujet en bon état général. Dans le deuxième cas il s'agissait d'une jeune fille de 17 ans asthmatique et porteuse d'une tuberculose pulmonaire.

Plus souvent, lors de l'induction, nous notons une légère tachypnée puis en anesthésie chirurgicale, la respiration est ample et régulière, le rythme pendulaire, la fréquence ventilatoire peu affectée et la ventilation minute normale. En anesthésie profonde, nous notons le plus souvent une bradypnée, avec diminution de la ventilation minute. Dans une vingtaine de cas nous avons mesuré la ventilation minute grâce à un volumètre branché sur le circuit. Au cours de l'induction la ventilation minute est normale ou subnormale.

En anesthésie chirurgicale elle fut en moyenne de 7 litres par minute à 10 litres par minute.

En approfondissant l'anesthésie elle est notablement perturbée.

L'incidence sur la ventilation dépend du mode d'induction: la dépression est plus marquée après une induction barbiturique, la bradypnée est plus fréquente après induction stéroïde.

Nous avons eu deux fois la confirmation de l'absence de perturbation biologique dans le sang circulant en recherchant le taux du pH sanguin artériel qui s'est avéré normal.

ROUX a mesuré dans des conditions d'anesthésie variables plusieurs paramètres respiratoires, pH sanguin, pression de CO_2 , ventilation minute.

Il constate qu'en anesthésie moyenne sous Méthoxyflu-rane pur, il n'y a pas de modification. Les modifications de pH et de pression de CO_2 surviennent surtout lorsqu'il y a association avec un barbiturique.

D'autre part de façon générale, le Penthrane semble augmenter la compliance thoracique et l'assistance respiratoire est très facile.

Action bronchodilatatrice

Nous avons endormi plusieurs sujets asthmatiques sans incident. Il semble que le Méthoxyflurane soit doué d'une action bronchodilatatrice. En voici un exemple particulièrement net .

L'un de nos malades bronchitique chronique, emphysémateux, avec dyspnée asthmatiforme chez lequel nous intervenions pour un néoplasme laryngé présentait une cyanose avant l'anesthésie; celle-ci réapparut au réveil, alors que pendant toute l'anesthésie elle avait disparu et que l'on n'ait jamais eu à assister la respiration.

Cependant chez une malade de 74 ans, diabétique, hypertendue à vingt en état général médiocre, mais ayant une fonction pulmonaire satisfaisante, nous avons eu un spasme bronchique. L'anesthésie fut induite par une dose de 0,30 g de Penthiobarbital, le Méthoxyflurane fut introduit assez vite et les concentrations de vapeur anesthésique rapidement croissantes semblaient bien

supportées par la malade. Au bout de 10 minutes l'anesthésiste injecta 0,1 gramme de Penthiobarbital pour approfondir l'anesthésie. Il semble que ce soit la réinjection de barbiturique qui déclancha le spasme bronchique puisqu'il se produisit immédiatement après. La malade fut intubée à l'aide de 60 mg de Gallamine et sa respiration assistée pendant 10 minutes à l'oxygène pur. Tout rentra dans l'ordre. L'anesthésie fut poursuivie pendant une heure avec du Méthoxyflurane seul sans incident, la détubation fut facile et le réveil excellent.

c) Incidence sur la respiration pendant la période de réveil.

- La détubation est facile,
- Du fait de l'absence de sécrétion, les voies aériennes sont libres et même si l'on renvoie le malade encore endormi dans son lit on ne court aucun risque de trouble ventilatoire.

Nous déplorons un seul accident grave pour lequel le rôle du Penthrane est plus que discutable.

Il s'agit d'un enfant de 2 ans, ancien prématuré (né à 7 mois et demi, pesant 2 Kg 100), hypotrophique (10 Kg), la fonction pulmonaire semble normale, à l'auscultation cardiaque il existe un souffle holosystolique.

Cet enfant présente une agénésie congénitale du radius et de la colonne du pouce, et il subit une ostéotomie du cubitus avec greffe osseuse. L'anesthésie se déroule normalement, l'enfant était prémédiqué par Phénobarbital-Atropine : on ne nota aucune incidence cardio-vasculaire et respiratoire néfaste. L'intervention dura 1 heure et demi, l'anesthésie faite uniquement avec du Méthoxyflurane dont l'inhalation est arrêtée 10 minutes avant la fin.

Reveil sur table. L'enfant est compensé du point de vue pertes sanguines qui furent minimales, la tension artérielle est normale, l'enfant rose et chaud. La température à 37°. A la 20^{ème} heure, tableau brutal de collapsus cardio-vasculaire avec

détresse respiratoire et arrêt cardiaque.

Tentative de réanimation avec ventilation artificielle, massage cardiaque externe puis interne, l'arrêt cardiaque est total à l'ouverture du thorax. Il s'agit d'un coeur anoxique et non d'un arrêt cardiaque primitif.

Au cours de la nuit, il fut impossible de définir les calmants reçus par l'enfant, mais leur administration est certaine.

A la 18 ème heure la température est de 39° mais rien d'anormal n'avait été relevé par la veilleuse. L'anesthésiologiste qui a conduit la réanimation de l'enfant conclut " malgré le fait qu'aucun phénomène anormal n'a été signalé au cours de la nuit et sachant que les suites furent tout à fait normales, il faut peut-être admettre qu'il s'est agit de phénomènes d'anoxie progressive chez un enfant débile supportant mal les calmants. "

L'autopsie n'a rien montré pouvant expliquer le décès de l'enfant.

Nous n'avons pas noté de complication pulmonaire post-opératoire type atélectasie.

L'un de nos malades fit un infarctus pulmonaire.

CONCLUSION

Si l'anesthésie est induite par le Thiopenthal, il convient de réduire l'injection à une dose hypnotique. Si nous utilisons une induction stéroïde, on n'observe pas de dépression respiratoire.

Si nous associons de la Dextromoramide, il convient d'utiliser des doses très réduites, de même pour les myorésolutifs et si ces doses entraînent une dépression il faut assister la respiration en supprimant momentanément l'inhalation de Penthrane.

Le Méthoxyflurane ne nous apparaît pas comme un agent fortement dépresseur de la fonction respiratoire. Toute diminution de la ventilation minute est un signe de surdosage et doit faire réduire les concentrations administrées.

2°- EFFETS SUR LA FONCTION CARDIO VASCULAIRE

Si nous considérons qu'aux concentrations ou nous l'utilisons il n'a pas ou peu d'effet sur le rythme respiratoire, par contre son action est manifeste sur le système cardio vasculaire.

a) Effets sur la tension artérielle.

Le Penthrane a un effet hypotenseur constant, en général modéré. Il se manifeste immédiatement dès l'introduction du Penthrane dans le circuit. La dénivellation tensionnelle est peu marquée de l'ordre de 2 centimètres de Mercure ; elle se stabilise très vite et si l'on maintient l'anesthésie à un niveau constant la TA se maintient à un chiffre remarquablement stable, ceci même pour les interventions réputées choquantes, telles que curages cervicaux ou larygectomie en monobloc, ou encore des interventions portant sur la hanche.

Si l'on approfondit l'anesthésie l'hypotension artérielle devient plus marquée, l'abaissement tensionnel concerne de façon générale plus la pression artérielle systolique, dont la chute atteint 20 à 25 % alors que la pression artérielle diastolique ne diminue que de 10 à 15 %.

En cours d'anesthésie, un effondrement tensionnel lorsqu'il n'existe pas de cause annexe est un signe de surdosage. L'arrêt de l'inhalation de Penthrane entraîne une normalisation du niveau tensionnel.

Le tableau VII rend compte des incidences cardio vasculaires du Penthrane que nous avons observé.

L'hypotension est rarement allarmante, nous n'avons jamais été contraint d'utiliser des analeptiques de type Adréna-line ou NorAdrénaline.

Nous avons utilisé en général le Chlorhydrate d'Heptaminol, le glucosé hypertonique et dans quelques cas l'Hydrocortisone.

Cette chute tensionnelle est relativement plus importante chez l'enfant, le vieillard et surtout l'hypertendu, ou en cas d'association avec un neuroleptique, les curares et en particulier la D.Tubocurarine, après une induction barbiturique et lors-

que le malade a reçu une injection locale Adrénalinisée.

Parmi les hypotensions importantes que nous avons noté, chez un malade la cause était chirurgicale de même que chez 2 autres malades pris en urgence pour une rupture de carotide. L'un d'eux avait perdu environ 2 litres et demi à 3 litres de sang lorsqu'il fut amené en salle d'opération. Mise en route immédiate d'une transfusion et d'une anesthésie par inhalation de Penthrane. Le sujet fait alors un arrêt cardiaque qui réagit très bien à la thérapeutique. Massage cardiaque. Arrêt de l'hémorragie et remplissage vasculaire. Chez ce sujet en état général catastrophique dont l'hypovolémie était très importante, on ne peut guère évoquer le rôle du Penthrane tant les raisons d'une détresse cardio vasculaire étaient évidentes.

- Chez deux malades nous avons eu une dénivellation tensionnelle supérieure à 7. Il y avait eu association avec la D.Tubocurarine.

- Trois fois elle est survenue au moment de l'introduction du Penthrane dans le circuit après une induction barbiturique; rapidement elle retrouva un niveau satisfaisant auquel elle se maintint pendant toute l'anesthésie.

- Deux fois elle survint après l'injection locale adrénalinée. L'un de ces malades, en mauvais état général, avait 64 ans et subissait une résection du maxillaire. L'intervention dura 3 heures vingt minutes. La tension artérielle est passée brutalement de 15 à 4, le pouls est passé de 80 à 100, arrêt du Penthrane, injection intraveineuse de Chlorhydrate d'Heptaminol puis de glucose hypertonique. La tension remonte rapidement à 8 puis à 12. Elle est ensuite restée à ce chiffre.

Chez deux sujets hypertendus elle est passée au moment de l'induction faite au Méthoxyflurane seul, de 22 à 10 chez l'un et de 21 à 9 1/2 chez l'autre, puis la tension s'est maintenue autour de 13 pendant l'intervention pour atteindre pratiquement le chiffre antérieur au réveil.

L'effondrement tensionnel survint au réveil chez un enfant de 11 ans qui avait subi une arthroplastie de hanche ayant

deux heures. La tension artérielle restée à 12 pendant l'intervention, est passée à 6, le traitement hydrocortisone, glucose hypertonique et sang, entraînant une normalisation rapide du chiffre tensionnel.

Une fois seulement la chute tensionnelle nous a obligé à repousser l'intervention. Il s'agissait d'une laryngectomie chez un vieillard de 76 ans, en mauvais état général porteur d'une tumeur presque occlusive du larynx et de ce fait très dyspnéique. La prémédication avait été réduite à 1/4 de milligramme d'Atropine, la trachéotomie faite sous anesthésie locale sans Adrenaline.

La tension artérielle était de 15, le pouls à 90 dès la mise en place de la sonde de MONTAUDON; l'anesthésie fut induite avec 0,20 cg de Penthiobarbital et le Penthrane admis progressivement. Trois minutes plus tard, apnée, chute de la tension artérielle et disparition du pouls radial. Seul le pouls fémoral est perçu. Arrêt du Penthrane. Oxygénation. Par prudence l'intervention est remise.

Dans ce cas, l'on peut discuter le rôle du Penthrane et du Penthiobarbital et celui de l'ouverture trachéale chez un vieillard hypoxique depuis longtemps.

EFFETS SUR LE RYTHME CARDIAQUE

Parallèlement à la chute tensionnelle une légère bradycardie s'installe, elle est moins constante que l'hypotension et il suffit pour qu'elle disparaisse d'arrêter le Penthrane.

82 fois nous avons noté une bradycardie modérée. Cependant deux fois la bradycardie fut très marquée. Il s'agissait d'un enfant de 11 ans en bon état général. Le pouls était à 120 et il s'est abaissé à 60. Cette bradycardie a cédé à l'arrêt de la penthranisation et n'a pas réapparue lorsqu'elle fut reprise.

La deuxième observation concerne un sujet de 70 ans en état général moyen devant subir un curage cervical. Lors de l'induction, après 2 ou 4 minutes alors que nous utilisions de faibles

TABLEAUX VII

EFFETS DU METHOXYFLURANE SUR LA TENSION ARTERIELLE

DENIVELLATION TENSIONNELLE	NOMBRE	POURCENTAGE
TENSION STABLE	654	72,66 %
ABAISSMENT DE 2 cm de Hg.	156	17,30 %
ABAISSMENT DE 3 cm de Hg.	36	4,00 %
ABAISSMENT DE 4 cm de Hg.	23	2,55 %
ABAISSMENT DE 5 cm de Hg.	24	2,66 %
ABAISSMENT SUPERIEUR A 5cm Hg	14	1,55 %

EFFETS DU METHOXYFLURANE SUR LE RYTHME CARDIAQUE

RYTHME CARDIAQUE	NOMBRE	POURCENTAGE
PAS DE MODIFICATION	802	89,20 %
BRADYCARDIE MODEREE	82	9,00 %
BRADYCARDIE IMPORTANTE	2	0,20 %
TACHYCARDIE	15	15,00 %
ARYTHMIE	3	0,33 %

concentrations de Méthoxyflurane le pouls de 100 est passé à 50. Cette bradycardie disparut dès l'arrêt du Méthoxyflurane et l'anesthésie fut poursuivie avec l'Hydroxydione. Nous n'avons que rarement noté de tachycardie, et celles-ci furent modérées. Lorsque l'anesthésique est associé à un curarisant, (Gallamine) cette tachycardie n'apparaît pas; de même elle est presque totalement supprimée par une préparation avec Atropine et Diéthazine.

Nous avons de même observé très peu d'arythmies. Certains de nos malades présentaient des troubles du rythme, ils ne furent pas aggravés par l'anesthésie.

A deux reprises il s'est agit d'une arythmie passagère sous forme d'extrasystoles isolées. Chez un bébé de 11 mois une arythmie apparue lors de l'induction, disparue complètement avec l'arrêt du Penthrane, n'est pas réapparue lorsque nous avons remis prudemment le Penthrane en circuit.

SENSIBILISATION DU MYOCARDE A L'ADRENALINE

L'Adrénaline fut utilisée bon nombre de fois en injection locale. Dans la majorité des cas nous n'avons observé aucune modification de l'état cardiovasculaire.

Cependant :

- dans un cas nous avons eu une flèche hypertensive brève,
- dans deux cas une élévation tensionnelle modérée,
- dans deux cas une hypotension importante chez des sujets en mauvais état général, dont l'un était hypertendu.
- dans trois cas une légère accélération du rythme cardiaque.

THURIES émet quelques réserves à l'association d'Adrénaline et de Penthrane.

Dans notre étude nous n'avons jamais eu d'ennui grave. Le Méthoxyflurane ne semble pas sensibiliser le myocarde à l'action de l'Adrénaline.

ACTION SUR LES VAISSEaux ET LA CIRCULATION PERIPHERIQUE

Le plus souvent apparaît une vasodilatation périphérique qui se maintient pendant les premières heures de l'anesthésie, avec accélération de la circulation aux extrémités et augmentation du débit cardiaque.

Nous avons rencontré l'état de pâleur, avec cyanose des extrémités 5 fois seulement. Ces sujets avaient subi une intervention d'une durée de 3 à 4 heures et leur réveil fut long, de 3/4 d'heure à 1 heure.

Chez ces malades la TA était normale. La respiration satisfaisante et la cyanose des extrémités ne disparaissait pas, même avec une oxygénation.

ROUX explique ce phénomène en disant qu'au cours d'une anesthésie prolongée ou profonde le Méthoxyflurane déprime le myocarde tout comme le Fluothane, mais la réactivité vasculaire périphérique persiste. Il se produit une vasoconstriction périphérique compensatrice qui permet le maintien de la tension artérielle.

ROUX conclue en disant : " nous avons mentionné la relation constante existant entre le débit cardiaque et la résistance périphérique totale, et nos résultats nous permettent de formuler une loi : sous anesthésie au Méthoxyflurane la résistance périphérique est inversement proportionnelle au débit cardiaque calculé au même moment. "

EFFETS SUR SAIGNEMENT ET COAGULATION

Le saignement nous a paru diminué de façon plus ou moins importante bien qu'il soit difficile de l'évaluer. Par comparaison avec d'autres techniques d'anesthésie, nous pensons que plus des 2/3 de nos malades en ont bénéficié.

Dans 6 cas cette diminution du saignement fut très marquée. Il n'existait pas d'hypotension, ni de vasoconstriction

pouvant l'expliquer. Par contre chez deux malades le saignement nous a paru très augmenté.

Dans le premier cas aucune cause annexe ne pouvait l'expliquer.

Dans le deuxième cas il s'agissait d'un sujet éthylique avec tests hépatiques perturbés, insuffisant respiratoire chronique et qui avait été irradié sur la zone où l'on intervenait.

La coagulation n'a pas paru très modifiée.

Les examens pratiqués (environ une douzaine) tant en cours d'intervention (temps de coagulation en tube) qu'au cours de suites immédiates (thromboélastographie) n'ont pas montré de perturbation.

Pour THURIES il existe un effet hypocoagulant modéré qui persiste plusieurs jours par augmentation du pouvoir fibrinolytique, ce qui aurait comme incidence d'éviter d'utiliser le Penthrane pour des interventions gynécologiques ou prostatiques.

EFFETS SUR L'APPAREIL DIGESTIF

En cours d'anesthésie :

- les sécrétions ne sont pas augmentées, la salivation est diminuée,

- il existe une diminution de la motricité et de la toxicité, la reprise du transit est rapide.

- A l'induction et en cours d'anesthésie nous n'avons jamais observé de vomissements.

Au réveil :

- nous avons relevé 6 % de vomissements. Il s'est agit pour la plupart de vomissement unique.

- cependant 3 enfants ont vomi pendant 36 heures.

EFFETS SUR LE FOIE

Nous n'avons pas noté de complications hépatiques, bien que nos malades, éthyliques soient particulièrement fragiles.

Pendant plusieurs mois, nous avons eu l'occasion d'endormir deux jeunes enfants, tous les 8 jours puis tous les 15 jours pour le traitement d'une papillomatose laryngée. Entre temps ces enfants se trouvaient dans une maison de convalescence où sévissait une épidémie d'hépatite infectieuse. Ils ne firent pas un ictere plus important ni plus long que les autres enfants et se rétablirent aussi vite qu'eux.

Dans trois cas un bilan de la fonction hépatique pratiqué avant et après l'intervention n'a pas montré de modification.

EFFETS SUR LA GLYCEMIE ET LES METABOLISMES

Dans une dizaine de cas nous avons effectué des bilans biologiques sanguins comprenant ionogramme, urée, glycémie, pH. Les chiffres recueillis en fin d'intervention ou dans les suites immédiates sont pratiquement identiques à ceux de la période préopératoire.

Il faut souligner que nous n'avons eu aucune aggravation chez les malades diabétiques.

EFFETS SUR LA FONCTION RENALE

Sur l'ensemble de nos malades, nous n'avons observé aucun trouble, ni anurie ni oligurie post opératoire.

La mise en place d'une sonde vésicale chez trois sujets a objectivé la persistance de l'excrétion rénale en cours d'anesthésie; celle-ci est cependant diminuée et l'urine recueillie est normalement concentrée. Nous n'avons observé aucune incidence néfaste sur la fonction rénale chez nos deux malades néphritiques chroniques.

Enfin notons que nous avons rencontré 6 malades très résistants au Penthrane. Nous avons dû l'abandonner au profit d'un autre anesthésique.

CONCLUSION

I. Le Méthoxyflurane est le dernier anesthésique volatil mis à notre disposition.

C'est un anesthésique puissant, doué d'un pouvoir analgésique manifeste dont l'avantage est de déborder la période narcotique; il est d'autre part relaxant musculaire.

Il a l'avantage d'être ininflammable et inexplosif.

II. L'induction qu'il procure est lente, il est donc préférable de la raccourcir par l'injection d'une dose hypnotique de barbiturique ou d'Hydroxydione.

Pour mieux équilibrer l'anesthésie l'on peut adjoindre à cet agent volatil des relaxants musculaire surtout si l'effet myorésolutif recherché est important et des analgésiques qui permettront d'établir un relai en fin d'intervention. En effet, l'élimination du Méthoxyflurane étant lente, son administration doit être arrêtée environ 15 minutes avant la fin présumée de l'opération, si l'on désire obtenir un réveil rapide.

III. Il est peu dépresseur respiratoire en anesthésie moyenne et la ventilation-minute est maintenue à un niveau suffisant.

Du point de vue cardio-vasculaire, il affecte rarement le rythme cardiaque, il ne sensibilise pas le myocarde à l'action des catécholamines, et l'abaissement tensionnel qu'il occasionne est progressif, très facilement réversible.

Le Méthoxyflurane ne semble pas avoir d'action nocive sur les autres fonctions de l'organisme.

IV. Il procure une anesthésie remarquablement stable, aisément gouvernable, douée d'une sécurité équivalente à celle de l'éther. Si la lenteur de sa diffusion est un handicap pour l'induction, c'est un facteur de sécurité car

elle ne permet pas un surdosage brutal.

Il peut être utilisé pour tous les types de chirurgie. Il convient tout particulièrement à la chirurgie orthopédique et périphérique. Par contre son effet myorésolutif est insuffisant pour qu'il puisse être employé seul en chirurgie abdominale.

Chez l'enfant il a pris la place que nous réservions autrefois à l'éther.

V. Il ne semble pas exister de réelle contre-indication, mais il est souhaitable d'en limiter l'emploi, comme pour tout halogène, chez l'insuffisant hépatique, chez le cardiaque, chez le sujet choqué, et du fait de son affinité marquée pour les graisses son administration chez l'obèse doit être limitée.

Nous lui sommes particulièrement favorables du fait de la stabilité et de la sécurité qu'il procure en anesthésie.

Et c'est grâce à cette sécurité qu'il pourra devenir l'anesthésique principal dans les services de santé militaires.

Le Président de la Thèse :

Pr. MOUNIER KUHN

VU, le Doyen :

Pour le Doyen,

L'Assesseur,

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 7 Janvier 1967

Pr. LEVRAT

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,

P. LOUIS

-- B I B L O G R A P H I E --

== =====

- 1- ADAINE (O.) - Observation on the use of Méthoxyflurane.
TRIBUNA MEDICA 1962. 28 MAI. N°37- I:I
- 2- ANDERSEN (N.)- ANDERSEN (EW.)-Methoxyflurane a new volatile
anesthésic agent. ACTA ANESTH.SCANDINAV.1961
N°4-5:179.189
- 3- ARTUSIO(J.F.) Jr and VAN POZNAK- Fed.Proc.Vol.17 N°1 March 1958
- 4- ARTUSIO(J.F.) and al.--Fed.Proc.Vol.19 N°1/273/March 1960.
- 5- ARTUSIO (J.F.) VAN POZNAK.HUNT (R.E.).TIERS.A clinical évaluation
of Méthoxyflurane in man.ANESTHESIOLOGY,
1960-21-512.
- 6- ARTUSIO (J.F.) Fluorinated agents. Abstract New York post graduate
assembly in anesthésiology. Dec. 1961.
- 7- ARTUSIO (J.F.) Méthoxyflurane. Practical Anesthésiology. 1962.
Mosby p;272-273.
- 8- ARTUSIO (J.F.) Clinical anesthésia,Halogénated anesthésics.F.A.
Davis Compagny-1963-p 1-21.
- 9- DE AVILA CERVANTES (A.)- Méthoxyflurane: Clinical expériences.
Rev.Mex.An. 1962. Mai-Juin 2-221-233.
- 10- BAGWELL (E.E.) WOODS(E.F.) Cardiovascular effects of Méthoxy-
Flurane. Anesthésiology 23.Jan.Fev.1962. 51-57.
- 11- BAGWELL (E.E.) WOODS(E.F.) (Med.College of South Carolina,
Charleston, S.C.) Cardiovascular effects of
Méthoxyflurane. Fed.Proc.20:313 à part 1° March
1961.
- 12- BAGWELL (E.E.) WOODS (E.F.) et GADSEN (R.H.): Blood Lovels and
Cardiovasculardynamics during Méthoxyflurane
inhalation in dogs. Anesthésiology 23 March-April
1962 243-47.
- 13- BAMVORTH (B.J.) SIEBECKER(K.L.) KRAEMER (R.) ORTH (O.S.) Effects
of Epinephrine on the dog's heart during Méthoxy-
flurane anesthésia. Anesthésiology N°22 1961.
March-April N°2 169-173.

- 14- BELLUCI (G.) FASSINA (G.C.) MARIANI (L.) DE SANTO (T.)-
Spérimentazione clinica di un nuovo anestetico volatile
Il Méthoxyflurane, Anesthésiologia, 1961 10-
- 15- BINKERT (E.) - VERGLEICHENDE-Untersuchungen über die strassen
verkehrstanglichkeit nach Tiopental und Méthohexital.
Kurzsnarkosen. Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift.
1961. N°43 1285.
- 16- BOISVERT-(N.) et HUDON (F.) Clinical évaluation of Méthoxyflurane
on obstétrical anesthésia a rapport on 500 cases.
Can.Anesth.Soc.J. 9-4-325-330- July 1962.
- 17- BOISVERT (N.) et HODON (F.) L'anesthésie générale au Méthoxy-
flurane en obstétrique. Laval Médical 33.243 Avril 1962.
- 18- BRASSARD (R.) CLAYTOWN (A.) JOHNSON BUCKLEY (J.J.) MATTHEWS (J.H.)
Méthoxyflurane effects upon cardiac contractility,
Rythmicity and blood pressure in dogs. Can.Anesth.Soc.J.
1963 May 10-264-275.
- 19- BRAZY (R.R.) SCHMIDT (C.A.) RICK (K.R.) Surgical relaxation with
Hexafluorenium Mylaxen. Concomitant use with Halothane.
Addendum. The use of Hexafluorénium to decrease induction
time with Méthoxyflurane. Dept. of anesthésiologie-
Deacons Hospital Milwaukee Wisconsin 1962 p 8.
- 19 bis- BRIAN (K.) DAVID (A.) Anesthesia for laryngoscopy and
bronchoscopy in children. Can.Anesth.Soc.J. Vol 2
Chap.5-Sep.1964.
- 20- BRONDER (D.) Aclinical evaluation on the use of Penthrane in a
small Hospital. Plantation Health 1963 April 28-7-10.
- 21- BURNS (J.H.) and al.- Anesthesia- 16-1-1961.
- 22- BURNS (J.H.) and al.- Anesthesia- 16-3-1961.
- 23- KAHN (J.) et coll.- Etude expérimentale d'un nouvel agent
anesthésique, le D.A.759 ou Méthoxyflurane. Annales
de l'anesthésiologie Française 1963 IV 3 359-378.
- 24- CAILLARD (B.) Anesthésiologie et Fonction Rénale. Rapport du
13° Congrès Français d'anesthésiologie 1963-54.
- 25- CALE (J.O.) JENKINS (M.T.) - Hépatie and renal effects of
Méthoxyflurane in dogs- Anesth.23:248-50 Mars-Avril 1962.

- 26- CAMPBELL (N.W.) HVOLBOLL (A.) et BRECHNER (V.L.) Penthrane:
A clinical evaluation in 50 cases- Anesthesia and
analgésie 1962. March april-41 N°2 134-139.
- 27- CASCORBI (F.R.) CONNER (E.H.) THOMAS (D.M.) KRANTZ (J.C.) :
Further developements of intravenous anesthetic emul-
tions. Fed.Proc. 1962. Mars Avril 21-328 bis.
- 28- CHENOWETH (M.B.) ROBERTSON (D.N.) EARLY (D.S.) GOLHKE (R.)
Blood and tissu levels of ether, chloroforme, halothane
and Méthoxyflurane in dogs. Anesthésiology 1962.23.101-6.
- 28 bis- CAUSSANEL-ANDRIEU (I.) Contribution à l'étude du Méthoxy-
flurane en chirurgie générale. Thèse de Médecine TOULOUSE
1966.
- 29- CURRIE (T.T.) COLE (V.H.J.) :Méthoxyflurane: A rapport of 300
cases, a clinical anesthesia. Med.J. Australia Dec. 1962
II, 1009-1011.
- 30- CURRIE (T.T.) COLE (W.H.J.) Methoxyflurane·A rapport of 300
cases a clinical anesthesia. Med.J. Australia. 1963
Fev.I.172.
- 31- COCHS (J.) : les anesthésiques halogénés en Neuro-chirurgie.
12° Congrès Français d'anesthésiologie Montpellier Jui.62.
- 32- DARDALHON (P.) : Le méthoxyflurane en chirurgie générale, essai
de comparaison avec le Fluothane. Cahiers d'Anesthésiolo-
gie 1966-633-641.
- 33- DEAR (A.L.) BERMAN (J.S.) : Clinical Evaluation of a new anes-
thetic agent, Méthoxyflurane. J.Newark Bethleem.ISRAEL
Hospital. 1962. 13-197-200.
- 34- DELEUZE (R.) HUGUENARD (P.) JACQUENOUD (P.) : Notre expérience
d'un nouvel anesthésique halogène : le Méthoxyflurane.
Communication présentée au Congrès Européen d'anesthésie.
Vienne Sept.1962.
- 35- DELEUZE (R.) HUGUENARD (P.) JACQUENOUD (P.) MONTAGNE (D.) :
Premiers essais cliniques avec un nouvel anesthésique
halogéné: le Méthoxyflurane. Annales Anesth. Fran.4-3-63
369-378.

- 36- DELEUZE (R.) : Place du Penthrane parmi les anesthésiques halogénés. Colloque d'anesthésiologie du Nord. Jan. 1963.
- 37- DENTON (N.V.H.) TORDA (T.A.) : Méthoxyflurane. Anesthesia 1963 18. 279-286.
- 38- DESBARAK (P.M.) Penthrane: Communication présentée au 1^o Congrès Européen d'anesthésie, Vienne Sep. 1962.
- 39- DESBARAK (P.M.) Etude clinique du Penthrane. Anesthésie. Analg. Réanimation. 1963 XX-1- 93 à 108.
- 40- DESBARAK (P.M.) Penthrane anesthésist* 1963 Fev. 12-45.
- 41- Discussion planifiée sur les anesthésiques halogénés- Annales de l'anesthésiologie Française 1965 VI-4- 831 838.
- 42- DOBKIN (A.B.) SONG (U.) : The effect of Méthoxyflurane, nitrous oxyde anesthesia on arterial pH; Oxygène saturation, PaCO_2 and plasma bicarbonate in man . Anesthesiologie 1962-23-5 601-604.
- 43- DOBKIN (A.B.) FEDORUK (S.) Comparaison of the cardiovascular, respiratory and métabolic effects of Methoxyflurane and halothane in dogs. Anesthesiology 1961 Mai Juin 22-335-362.
- 44- DOMINO (E.F.) CORSSSEN (G.) SWEET (R.B.) Effects of various general anesthetics on the visually evoked response in man. Anesth.Analg. 735-747. 1963.
- 45- DUCAILLAR (J.) GUIBERT (J.) GROLLEAU (D.) Troubles cardiovasculaires provoqués par l'administration du Méthoxyflurane. Annales d'anesthésiologie Française. 5.2.395-7. 1964.
- 46- DUBROUSSET (A.M.) Essais du Penthrane en anesthésiologie infantile. Anesth. Analg. Réan.XXI-4-641-644. 1964.
- 47- FAIRLIE (C.W.) et Coll- Métabolic effect of anesthesia in man. New England J.Med. 1951 244-616.
- 48- FISHER (H.) et MOLTSCHALL (H.J.) La Narcose au Penthrane . Rapport du Congrès de Vienne Sept. 1962. 2-144.
- 49- FISHER (H.) et MOLTSCHALL (H.J.) Effects of Méthoxyflurane and of some other anesthetics on the electromyogramme, neuromuscular transmission and spinal reflexes. Anesthésist

1963 Fev 12-45.

- 50- FISHER (H.G.) MOLTSCHALL (H.J.) Penthrane anesthesia. Anesthesist 1963 Fev.12-45.
- 51- FISHER (H.G.) et Coll- Experience with the inhalation anesthetic Penthrane under special consideration of intracranial operations. Anesthesist 1963. March 12-91.
- 52- FONSECA (J.) RIOS (M.) VALENCIA. Methoxyflurane: clinical use. Tribuna Medica Bogota 1963 Jan. 2-1-7-15.
- 53- GADSEN (R.H.) MAC CORD (W.M.) WOODS (E.F.) et BAGWELL (E.E.)- Research methods gas chromatic determination of Methoxyflurane in blood. Anesthesiology 1962 23-6. 831-836.
- 54- GAILLARD (B.) BRIET (S.) KLEPPING (J.) Etude expérimentale de l'action du Méthoxyflurane sur la tonicité du sphincter d'ODDI et de la voie biliaire principale. Annales d'anesthésiologie Française; VI 4 1965 803-809.
- 55- GLOVER (J.H.) HODGSON (H.V.) Anesthesia 16-1-1961.
- 56- GOETZINGER (B.R.) WELT (P.J.L.) et MASSION (W.H.) Preliminary observations on Methoxyflurane anesthesia. J. OKLAHOMA.M.A. 1962 MAY 55-202-207.
- 57- GOMEZ (Q.G.) et Coll- Methoxyflurane (D.A.759),for anesthesia in filipinos- a preliminary report- Philippine.J. of surg.and surg. specialities -1962-Mars Avril 17-107-112.
- 58- HELO (S.Y.) ANGEL (E.M.) The use of Methoxyflurane - Tribuna Medica- 1962. 29 Oct. 2-1-6-9.
- 59- HOHMANN (G.) ERSTE- Erfahrungen mit Methoxyflurane- Berliner Medizin 1962 13-244-45.
- 60- HORATZ (K.) LANGER (R.) Penthrane narkosen mit dem kleinen feldnarkosegerat. Wehr. Medizin Mitteil 8-120-122-1963.
- 61- HUDON (F.) Evaluation clinique des anesthésiques fluorés. Rapport du Congrès de Vienne. Perfectionnement Section Française 2.(1.16). Sept. 1962.
- 62- HUDON (F.) Methoxyflurane. J.Canad.Anesth.Soc.8-544- Nov.1961.
- 63- HUDON (F.) JACQUES (A.) ROUX (J.) DERY (R.) Effets cardio-

- vasculaires métaboliques et respiratoire du Méthoxyflurane.
J.Canad.Anesth.Soc. 1963 Sept. 10-442-459.
- 64- HUDON (F.) JACQUES (A.) CLAVET (H.) HOUDE (J.J.) PELLETIER (J.)
TRAHAN (H.) Symposium on Methoxyflurane. J.Canad. Anesth. Soc.
1963 Mai 10-276-285.
- 65- HUNT (R.E.) ARTUSIO (J.F.) VAN POZNAK (A.) Effects of clinical
anesthesia using DA 759 on liver function-Post-graduate
assembly in anesthesiologie. New York 1959.
- 66- ISRAEL (J.S.) CRISWICK (V.G.) DOBKIN (A.B.) Effect of Epinephrine
on cardiac rythme during anesthesia with Methoxy flurane and
trifluoroethylvinylether. Acta anesthesiologica Scandinavica. 1962 Vol. 1.7.11.
- 67- ISRAEL (J.S.) DOBKIN (A.B.) RODIBOUX (H.J.) The effects of
sympathetic blockage or hyperventilation on Epinephrine
induced cardiac arrhythmias during anesthesia with
Halothane and Methoxyflurane. J.Canad.Anesth.Soc. 1962.
Mars 9. 125-130.
- 68- MAC INTYRE (J.W.R.) CAIN (E.A.) Methoxyflurane. Canad.Anesth.
Soc.J. Sept. 1962 488-491.
- 69- JACQUES (A.) CLAVET (H.) HOUDE (J.J.) PELLETIER (J.) TRAHAH (H.)
Symposium sur le Methoxyflurane. Laval Medical 1962
Juin 33-6- 399-406.
- 70- JACQUES (A.) HUDON (F.) Effect of Epinephrine on the human
heart, during Methoxyflurane anesthesia. Canad. Anesth.
Soc. J. 1963 10-1- 53-54.
- 71- JUMES (M.G.); SIEBECKER (K.L.) Hepatic and respiratory effects
of Methoxyflurane. Post-graduate assembly in anesthesiology.
New York 1960.
- 72- JARMAN (R.) EDGHILL (H.B.) Methoxyflurane.Anesthesiologie 1963
Juillet 18-265-278.
- 73- JONES (E.W.) et Coll- Observations on Methoxyflurane anesthesia
in the dog. J.Am.Vet.Ma.1962 Nov. 141. 1043-1048.
- 74- KAVENEY (R.E.) WASMUTH (C.E.) Methoxyflurane: a clinical evaluation
of its effects based on 500 cases. Cleveland.
Clin. Quart. 1962 Juillet 29. 148-152.

- 75- KNOX (P.R.) NORTH (W.C.) STEPHEN (C.R.) Methoxyflurane : A clinical evaluation. Anesthesiology- 1962. 23.2.238.42.
- 76- KOK (O.V.S.) DE VILLIERS (L.S.) GILLIERS (A.J.) OOSTHUIZEN (O.A.) KRUGER (T.N.) DREYER (T.N.). Methoxyflurane : a new inhalation anesthetic. Medical proceedings. Mediese Bydrags. 1962- Jan. 8.1.9.16.
- 77- KRANTZ (J.C.) CASCORBI (H.F.) RUDO (F.G.) Anesthesia LXIV. The intravenous administration of Methoxyflurane emulsions in animals and men. Anesth.Analg.1962 Mai-Juin 41-257-62.
- 78- KYANT (G.M.) et Coll- Methoxyflurane : a laboratory and clinical study. J.Canad.Anesth.Soc. 8. 477. Sept. 1961.
- 79- LAMOUROUX (L.F.) URBACH (K.F.) Incidence and prevention of muscle pain following the administration of Succinylcholine. Anesthesiology 1960, 21, 394.
- 80- LARSEN (E.R.) Chemistry of Methoxyflurane. 1961.American Chemical abstracts. 140 th Meeting.Abstacts 65. p.30.
- 81- LE POULEUF (N.) 1966- Travail réalisé dans le laboratoire de neuro-physiologie appliquée dirigé par le Dr. NAQUET. C.N.R.S. Marseilles.
- 82- LEWIS (A.A.) SMITH (R.M.) 1965- The use of Methoxyflurane in children. Anesth. and Analg. Current researches 44 N°3 -347-354.
- 83- MACQUAIRE (J.) Place du Methoxyflurane en chirurgie générale. Thèse Paris 1965.
- 84- MAZZONI (P.) MANNI (C.) Un nuovo agente anestetico per inalazione : il Metossifluorano. Minerva Anestesiologica-1962. Vol 28.
- 85- MAZZONI (P.) MANNI (C.) Premières applications cliniques d'un nouvel agent anesthésique par inhalation : l'ether-dichloro-difluoro-éthylméthylque (Methoxyflurane-Penthrane) Anesth.Analg.14.3.575-588. 1962.
- 86- MAC CAFFREY (F.W.) MATE (J.M.) Methoxyflurane (Penthrane) a report of 1200 cases. Can.Anesth.Soc.J. 1963. 10,2,103-113.
- 87- MAC CARRY (P.M.F.) Clinical experience with Methoxyflurane. J. Canad.Anesth.Soc. 1963. Juillet 10.380-389.

- 88- MAC INTYRE (J.W.R.) Succinylcholine induces bradycardia with reference to Methoxyflurane anesthesia. J.Canad.Anesth. Soc. 1962 Sept. 9. 408-413.
- 89- MAC INTYRE (J.W.R.) DRUMOND (G.) The effect of atropine and néostigmine on cardiac rate and rythme during Methoxyflurane and Halothane anesthesia. J.Canad.Anesth.Soc. 1963. Juillet 10-343-351.
- 90- MAC INTYRE (J.W.R.) GAIN (E.A.) Methoxyflurane. Canad. Anesth. Soc.J. 1962 Juillet 9.319-324.
- 91- MAC NALLY (N.H.) NEILY (H.H.) BENOIT (J.) Anesthesia for Emergency Hospitals. J.Canad.Anesth. Soc. 1962 Nov.9-524-534.
- 92- MILLAR (R.A.) MORRIS (M.E.) A study of Methoxyflurane anesthesia Canad.Anesth.Soc.J. 1961. Mai Vol8. 3- 210-215.
- 93- MORICCA (G.) CAVALIERE (R.) MANNI (C.) MAZZONI (P.) Effetti del Metossifluorano sul fegato. Gazzetta internazionale di Medizina e chirurgica. 1962- Vol.67 N° 12.
- 94- MORRIS (L.E.) Liver fonction during the use of fluorinated anesthetics. Anesthesist-1963. Feb; 12-53.
- 95- MOUNIER-KUHN (A.) A propos de 500 anesthésies au Méthoxyflurane en oto-rhino-laryngologie. 1966.
- 96- NGAI (S.H.) FARHIE (S.F.) BRODY (D.C.) Effects of trichloéthylène halopropane and Methoxyflurane on respiratory regulatory mechanisms. Fed. Proc. 1963 Mars Avril 22-186. Part 1.
- 97- NGAI (S.H.) LATZ (R.R.) BRODY (D.C.) Effect of trichlorethylène and Methoxyflurane on central respiratory mechanisms. Anesthesiology 1963 Jan-Fev 24, 136-137.
- 98- NGAI (S.H.) HANKS (E.C.) BRODY (D.C.) Effects of Methoxyflurane and other anesthetics on electromyogram, neuromuscular transmission and spinal reflexes. Rapport du Congrès de Vienne Tome II 147 (1) Sept. 1962.
- 99- NGAI (S.H.) HANKS (E.C.) Effects of Methoxyflurane on electromyogramme, neuromuscular transmission and spinal reflex. Anesthesiology 1962 Jan-Fev. 23, 158.

- 100- NGAI (S.H.) PAPPER (E.H.) Anesthesiology New England J.Med.1963
269-28-36. 4 Juillet.
- 101- NGAI (S.H.) PAPPER (E.H.) Anesthesiology. New England.J.Med.
11 Juillet 269-83-91.
- 102- NORTH (W.C.) et Coll. Respiratory, circulatory and hepatic
effects of Methoxyflurane in dogs. The american Soc.
of anesth. " Working Progress ". 1^o Octobre 5-1960.
and Anesthesiology 22. 138. Jan-Fev. 1961.
- 103- NORTH (W.C.) KNOX (P.R.) The influence of Methoxyflurane upon
the cardiovascular response to Epinephrine. Fed.Proc.
20. 312 f. Part 1. Mars 1961.
- 104- ORTH (O.S.) Fluorinated agents : Penthrane-Halothane-Trifluoro
vinyl-ether. Abstracts New York Post graduate Assem-
bly in anesthesiologie. Dec. 1961.
- 105- PERREAULT (L.) MAILLE (J.G.) LAJOIE (J.L.) Methoxyflurane :
Evaluation Clinique. Canad. Anesth. Soc.J. 2-2-182-188.
Mars 1964.
- 105-bis PLOQUIN (J.) Communication personnelle au Laboratoire ABBOT.
- 106- POWER (D.J.) MAC GILL. University experiences with Methoxy-
flurane. Canad.Anesth.Soc.J. 1961 Sept. 8.5.488-491.
- 107- POZNAK (A.V.) Clinical administration of Methoxyflurane.
Clinical anesthesia 1963-1. 103-129.
- 108- RADFORD (E.P.) PERRIS (B.G.) KRIETE (B.C.) Clinical use of
an ionogramme to estimate ventilation during artifi-
cial respiration. The New England Journal of Medecine.
1954-Nov. Vol 251. 22.877-884.
- 109- RAVENTOS (J.) Brit.J.Pharmacol. 1956. II. 394-410.
- 110- RIGAS (J.) Concerning a new anesthetic agent : Penthrane.
1962.1.4.389.392.
- 111- REINHOLD (H.) DEROOD (M.) and AL. Acta anesthesiologica Bel-
gica. Dec. 1957 N^o 2.
- 112- ROBBINS (B.H.) Preliminary studies of anesthetic activities
of fluorinate hydrocarbon. J.Pharmacol. and exper. Therap.
1956. 8K.197.
- 113- ROLLY (G.) Etude comparée de l'influence du Méthoxyflurane et

de l'Halothane sur la fraction metabolique de l'équilibre acide-base. 14^e Congrès Français d'Anesthésie. Nice 15-16-17 Mai 1964. Anesth.Analg.Réan. XXIII.273-283 1965.

- 114- ROMAGNOLI (A.) KORMAN (D.) Methoxyflurane in obstetrical anesthesia and analgesia. Canad.Anesth.Soc.J. 1962. Sept. Vol 9 N° 5 414-418.
- 115- ROUX (J.E.) Propriétés et utilisation clinique d'un nouvel anesthésique halogéné : le Methoxyflurane. Thèse Paris 1963.
- 116- RUTTIE (L.D.) Case report N° 257 . Death due to mastoïdectomy. Am.Soc.Anesth.News Letter. 1963 May 27 16-18.
- 117- SCHLAG (G.) Methoxyflurane-Penthrane ein neues inhalation Anestheticum. Der Chirurgie 1963 Januar 34 N° 1. P.32-38.
- 118- SEARLES (P.W.) Selection of agents and technics in Anesthesia. J.Georgia.Ma. 1963. Jan. 52. 12-19.
- 119- SIEBECKER (K.L.) JONES (M.) BAMFORTH (B.J.) ORTH (O.S.) The respiratory effect of Methoxyflurane on dog and man. Anesthesiology 1961. 22. 1. 143.
- 120- SNYDER (J.J.) Preliminary clinical experiences with Methoxyflurane. Virginia Medical Monthly 1962. Aug. Vol. 89 P. 462-463.
- 121- STARK (R.G.); New anesthetic drugs. Amer.Asso.Nuis. Anesth.J. 1962. Fev. 30-App. 11-14.
- 122- STIEGLITZ (P.M.) Mouvement annuel d'anesthésiologie. Gazette Médicale de France • 1963. Sept. 70 27-44.
- 123- SUCKLING (C.W.) Some chemical and physical factors in development of Fluothane. Brit.J. Anesth. 1957. 29-466.
- 124- THOMAS (D.F.) MAC KRELL (T.N.) ONNER (E.H.) 1961. EEG during chloroforme anesthesia. Anesthesiology 22- 542.
- 125- THOMASON (R.) LIGHT (G.) et HOLADAY (D.A.) Methoxyflurane anesthesia : A clinical appraisal anesthesia analgesia 1962. Mars Avril 41-2-225-229.
- 126- THURIES (J.) Un nouvel anesthésique par inhalation : le Methoxyflurane. Communication personnelle 1963.

- 127- THURIES (J.) Un nouvel anesthésique par inhalation : le Méthoxyflurane . Etude clinique et biologique portant sur 100 observations. Application à l'anesthésie militaire.
Avril 1963.
- 128- THURIES (J.) Le Méthoxyflurane : Etude clinique et biologique.
Cahiers d'anesthésiologie 1963. Dec. XI. N° 3 275-308.
- 129- THURIES (J.) et Coll. Etude clinique de 500 anesthésies stéroïde en Méthode rapide. Cahiers d'anesthésiologie ,
Tome IX. N° 4 349-388. N° 5- 481-520.
- 130- THURIES (J.) MOCQ (M.) Le Méthoxyflurane anesthésique fondamental; Etude clinique et biologique portant sur 100 observations . Anesth. Analg. Réan. 1963.4. 835-864.
- 131- THURIES (J.) Methoxyflurane et coagulation. Anest. Analg.
Réan. XXII 4. 593 à 605. 1965.
- 132- THURIES (J.) ROBERT (J.) HANTZ (E.) FRITZ (R.) Methoxyflurane
(Penthrane) et chirurgie de guerre. Cahiers d'anesthésiologie 1964. 12.3. 289-302.
- 133- THURIES (J.) PIETRJ (J.) Analgésie, anesthésie obstétricale par
le Méthoxyflurane. Cahiers d'anesthésiologie (sous presse)
- 134- THURIES (J.) GUYON (J.) BROSSARD (P.H.) GOUZY (J.L.) L'anesthésie dans la chirurgie des otites chroniques. Communication aux journées d'O.R.L. Nancy 1964 Mai.
Journal Français d'O.R.L.
- 135- THURIES (J.) et Coll. La pratique de l'anesthésie au Méthoxyflurane. Revue générale à propos de 500 observations.
Anesth. Analg. Réan. XXII 2. 303-341.
- 136- VAN POZNACK (A.) ARTUSIO (J.F.) Anesthetic properties of a
serie of fluorinated compounds, fluorinated hydrocarbons. Toxicol. and Pharmacol. 2.363. Juillet 1960.
- 137- VAN POZNACK (A.) ARTUSIO (J.F.) Anesthetic properties of a
serie of fluorinated compounds, fluorinated ethers. Toxicol. and applied Pharmacol. 2.374 Juillet 1960.
- 138- VAN POZNACK (A.) ARTUSIO (J.F.) Series of fluorinated ethers.
Fed.Proc. 19. 273. Mars 1960. Part 1.

- 139- VAN POZNACK (A.) ARTUSIO (J.F.) Methoxyflurane as an anesthetic for neurological surgery: J.Neuro-surgery 17-477. Mars 1960.
- 140- VAN POZNACK (A.) ARTUSIO (J.F.) A clinical administration of Penthrane in clinical anesthesia : halogenated anesthetics. F.A.DAVIS. Philadelphie. 1963. P. 103.
- 141- VOURE'H (G.) Les anesthésiques halogénés anciens et récents Cahiers d'anesthésiologie 1963. Mars Tome 10 N°5. P.481 à 540.
- 142- WALKER (J.A.) EGGERS (G.W.N.) ALIEN (C.R.) Cardiovascular effects of Methoxyflurane anesthesia in man. 1962. Sept. Oct. Vol 23 N° 5, 639-42.
- 143- WASMUTH (C.E.) et Coll. Methoxyflurane, a new anesthetic agent. Cleveland Clinic. Quarterly 1960. Juillet Vol. 27. 174-183.
- 144- WHEELER (N.) Communication personnelle au Laboratoire ABBOT.
- 145- WOODCOCK (J.A.) DEBRIT (B.P.) KEANE (D.) A clinical trial of Methoxyflurane. Irish J. SCI. 1963. Avril. 167-170.
- 146- WYANT (G.M.) CHANG (A.) RAPICAVOLI (E.) Methoxyflurane : a laboratory and clinical study. Canad.Anesth.Soc.J. 1961 Sept. Vol 8 - 5. 477-487.
- 147- ZAUDER (H.L.) et Coll. Effects of général anesthetics on tissue oxygen " tensions ". Anesthesiology 1963. Jan. Fev. 24-P. 142 et 143.

